



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



**BAZI HALOJENLİ PİPERAZİNLERİN LİNEER
OLMAYAN OPTİK ÖZELLİKLERİNİN VE İLAÇ
BENZERLİK PARAMETRELERİNİN TEORİK
OLARAK İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV

Fizik Anabilim Dalı

İzmir
2024

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI HALOJENLİ PİPERAZİNLERİN LİNEER
OLMAYAN OPTİK ÖZELLİKLERİNİN VE İLAÇ
BENZERLİK PARAMETRELERİNİN TEORİK
OLARAK İNCELENMESİ**

Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV

Danışman: Prof. Dr. Cemal PARLAK

Fizik Anabilim Dalı

Genel Fizik Yüksek Lisans Programı

İzmir

2024

Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV tarafından Yüksek Lisans tezi olarak sunulan “Bazı Halojenli Piperazinlerin Lineer Olmayan Optik Özelliklerinin ve İlaç Benzerlik Parametrelerinin Teorik Olarak İncelenmesi” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 20/08/2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Metin BİLGE

.....

Raportör Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hakan EPİK

.....

Üye : Prof. Dr. Cemal PARLAK

.....

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı Halojenli Piperazinlerin Lineer Olmayan Optik Özelliklerinin ve İlaç Benzerlik Parametrelerinin Teorik Olarak İncelenmesi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

20/08/2024

İmzası

Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV

ÖZET**BAZI HALOJENLİ PİPERAZİNLERİN LİNEER OLMAYAN OPTİK ÖZELLİKLERİNİN VE İLAÇ BENZERLİK PARAMETRELERİNİN TEORİK OLARAK İNCELENMESİ**

DEMİRCİOĞLU OVEZOV, Fulden

Yüksek Lisans Tezi, Fizik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cemal PARLAK

Ağustos 2024, 88 sayfa

Piperazin ve türevleri çok çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilerler ve ilaç tasarımı için büyük önem taşırlar. Piperazin türevlerine ait çok çeşitli ve birçok önemli ilaç mevcuttur. Kullanımda olan veya klinik geliştirme sürecindeki önemli sayıda ilaç ve ilaç adayı molekül halojenli yapıdadır. Halojen atomların yapıya eklenmesi, ağırlıklı olarak moleküler hedeflerin bağlanma bölgesini işgal etme kabiliyeti yoluyla sterik etkilerinden yararlanmak içindir.

Bu çalışmada, piperazin molekülünün azot atomlarındaki hidrojen atomları yerine aynı tür ya da farklı tür flor, klor veya brom gibi halojen atomların gelmesiyle oluşan, en küçük atom sayılı tek veya çift halojen atomlu dokuz farklı piperazin türevinin Schrödinger denklemleri, yoğunluk fonksiyonel teorisi yöntemlerinden B3LYP/cc-pVDZ kullanılarak gaz, benzen ve su ortamında çözülmüştür. Ele alınan halojenli piperazinlerin konformasyon analizleri, elektronik, lineer olmayan optik özellikleri ve ilaç benzerlik parametreleri ve fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Üstelik yapıların farmasötik aktivitelerini hakkında daha fazla fikir edinmek için incelenen moleküllerin anti-kanser ilaçlar için kullanılan 4O2B protein reseptörü ile etkileşimleri moleküler kenetleme yöntemi ile yürütülmüştür.

İncelenen özellikler için teorik olarak elde edilen veriler değerlendirilerek, moleküller arasında kıyaslamalar yapılmıştır. Halojen atomlarının piperazin molekülünün davranışı üzerinde önemli etkilere sahip olduğu gözlenmiştir. Üstelik, sonuçlar incelenen moleküler yapıların farmasötik çalışmaları için literatüre verimli katkılar sunulmasını sağlamıştır.

Anahtar sözcükler: Piperazin, Halojenler, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, İlaç Benzerlik, Moleküler Kenetleme.



ABSTRACT**THEORETICAL INVESTIGATION OF NONLINEAR OPTICAL PROPERTIES AND DRUGLIKENESS PARAMETERS OF SOME HALOGENATED PIPERAZINES**

DEMİRCİOĞLU OVEZOV, Fulden

MSc in Physics

Supervisor: Prof. Dr. Cemal PARLAK

August 2024, 88 pages

Piperazine and its derivatives exhibit various pharmacological activities and are importance for drug design. There are many important drugs of piperazine derivatives. Many drugs and drug candidates in use or clinical development are halogenated. The addition of halogen atoms to the structure is mainly to exploit their steric effects through the ability to occupy the binding site of molecular targets.

In this study, the Schrödinger equations of nine different piperazine derivatives with the smallest atomic number of single or double halogen atoms, which are formed by replacing the hydrogen atoms in the nitrogen atoms of the piperazine molecule with halogen atoms such as fluorine, chlorine or bromine, were solved in the gas phase, benzene and water media using B3LYP/cc-pvdz, one of the density functional theory methods. Conformational analyses, electronic, nonlinear optical properties and druglikeness parameters and physicochemical properties of the halogenated piperazines were investigated. Furthermore, in order to obtain more information about the pharmaceutical activities of the structures, the interactions of the investigated molecules with the 4O2B protein receptor used for anti-cancer drugs were carried out by molecular docking method.

Evaluating theoretical values obtained for the investigated properties, comparisons between the molecules were performed. It was observed that halogen atoms have significant effects on the behavior of the piperazine molecule. Moreover, the results provided productive contributions to the literature for pharmaceutical studies of the examined molecular structures.

Keywords: Piperazine, Halogens, Density Functional Theory, Druglikeness, Molecular Docking.

ÖNSÖZ

Geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip bileşikler sağlayan ve çok çeşitli farmakolojik aktiviteler sergileyen piperazin türevleri tıbbi kimya ve ilaç tasarımı açısından büyük önem taşımaktadırlar. Birçok piperazin türevi molekül, anti-depresan (nefazodon, flesinoksan, vilazodon), anti-psikotik (flufenazin, proklorperazin), anti-alerjik (hidroksizin, setirizin), narkotik (benzil piperazin, 2,3-diklorofenilpiperazin) ve anti-anjinal (ranolazin, trimetazidin) ilaçlardan ürolojik (vardenafil), anti-kanser, anti-fungal, anti-mikrobiyal ve tüberküloz aktivitelere kadar çok çeşitli ilaçların üretilmesini sağlamıştır.

Piperazin molekülünün sahip olduğu azot atomlarına ait hidrojen atomları yerine çeşitli moleküler grupların yer alması ile oluşan çok çeşitli ve birçok önemli ilaçlar mevcuttur. Bu kuramsal tez çalışması herhangi bir piperazin türevinin yapısal analizini yapmaktan ziyade, basit bir şekilde piperazinin azot atomlarının hidrojen atomları yerine aynı tür ya da farklı tür halojen atomları geldiğinde oluşan en küçük atom sayılı halojen türevli piperazin moleküllerinin Schrödinger denklemleri çözülmesine, moleküllerin yapısal, elektronik, optik ve ilaç özelliklerinde nasıl değişimler olduğunu ortaya koymaktadır. Halojenli piperazin türevlerinin farmasötik aktiviteleri hakkında daha fazla fikir edinmek için bu moleküllerin anti-kanser ilaçlar için kullanılan bir tübülün enzimi ile etkileşimleri de teorik olarak incelenmektedir.

Albert Einstein’ın “Teorik olarak teori ve uygulama aynıdır, ancak pratikte bu ikisi aynı değildir” sözünden esinlenerek, teorinin ve uygulamanın ayrı ayrı önemini anlamak mecburiyetindeyiz. Doğadaki her olayın ardındaki teoriyi bilmek uygulamaya döküldüğünde güzeldir. Ancak, teori deneylerle sınanmadığı sürece gizemini korur. Teori uygulamayı daha iyi tanımak, ona katkı sağlamak ve daha verimli, etkin ve nitelikli hale getirmek için vardır. Bu bağlamda teori pratikteki uygulamalarla kendisini sürekli olarak geliştirecek ve pratiğe daha yararlı olmaya çalışacaktır.

Bu tez çalışmasının literatüre katkı sağlayacağını ve bilim dünyasına bir parça da olsa fikir sunabileceğini düşündüm. Çalışmada kullanılan kuram sınanabilir ve düşünceler geliştirilebilir. Çalışma, teknolojik gelişimin eşsiz bir biçimde hızlı olduğu çağımızda insan hayatını değerli kılan diğer çalışmalara model olup, yeni düşüncelerin ve uygulamaların ortaya çıkmasına vesile olabilecektir.

İZMİR

20/08/2024

Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	ii
KABUL ONAY SAYFASI	iii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ÖNSÖZ	xi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. PİPERAZİN VE TÜREVLERİ	4
3. ÇOK ELEKTRONLU SİSTEMLER İÇİN TEORİK ALTYAPI	9
3.1 Born – Openheimer Yaklaşımı	10
3.2 Hartree – Fock Yaklaşımı	12
3.3 Thomas-Fermi Teorisi	13
3.4 Hohenberg – Kohn Teoremleri	14
3.5 Kohn-Sham Teoremi	15

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4. YÖNTEMLER VE HESAPLAMALAR	17
4.1 Yöntemler	17
4.2 Kullanılan Hesaplama Araçları	19
4.3 Optimizasyon, Elektronik ve Linner Olmayan Optik Özellikler	20
4.4 İlaç Benzerlik Çalışmaları	22
4.5 Moleküler Kenetleme Hesaplamaları	23
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	24
5.1 Konformasyon Analizi	24
5.2 Elektronik Özelliklerin İncelenmesi	27
5.3 Lineer Olmayan Optik Özelliklerin İncelenmesi	31
5.4 İlaç Benzerlik Parametrelerinin İncelenmesi	34
5.5 Moleküler Kenetleme Çalışmaları	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR DİZİNİ	48
TEŞEKKÜR	59
ÖZGEÇMİŞ	60
EKLER	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Piperazin molekülü	4
2.2. Piperazin molekülünün sandalye konformasyonları	4
2.3. Halojen atomu katkılanmış piperazin türevleri	7
5.1. 1-bp [ea] molekülünün HOMO (a) ve LUMO (b) gösterimleri	30
5.2. 1-bp molekülünün biyoyararlanım radarı	36
5.3. 4O2B reseptörü ile p [ee] (a), 1-cp [ea] (b) ve 1-bp [ea] (c) moleküllerinin kenetleme etkileşim görüntüleri	40
5.4. 4O2B proteini ile p [ee] (a), 1-cp [ea] (b) ve 1-bp [ea] (c) molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları	42

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. İncelenen yapıların göreceli kararlılık (kcal/mol) ve mol kesirleri (%)	25
5.2. Moleküler sistemlerin gaz ortamında elektronik özellikleri (eV)	28
5.3. Moleküler sistemlerin su ortamında elektronik özellikleri (eV)	29
5.4. Moleküler sistemlerin benzen ortamında elektronik özellikleri (eV)	30
5.5. Piperazin türevlerinin gaz ortamında lineer olmayan optik özellikleri	32
5.6. Piperazin türevlerinin su ortamında lineer olmayan optik özellikleri	33
5.7. Moleküllerin benzen ortamında lineer olmayan optik özellikleri	33
5.8. Moleküler yapılar için fizikokimyasal özellikler ve lipofiliklik	35
5.9. İlaç Benzerlik Parametreleri	38
5.10. Protein-ligand etkileşimlerine ait enerji terimleri (kcal/mol)	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
Ψ, ϕ	Dalga fonksiyonu
$\hat{H}$	Hamilton işlemcisi
E_n	Kesikli değerlerin enerji özdeğeri
$\hat{T}_e$	Elektron kinetik enerji işlemcisi
$\hat{V}_{e-e}$	Elektronlar arası etkileşim potansiyeli işlemcisi
$\hat{T}_N$	Çekirdek kinetik enerji işlemcisi
$\hat{V}_{NN}$	Çekirdekler arası etkileşim potansiyeli işlemcisi
$\hat{V}_{Ne}$	Çekirdek-elektron etkileşim potansiyeli işlemcisi
h	Planck sabiti
$\hbar$	İndirgenmiş Planck sabiti
e	Elektronun yükü
ε_0	Boşluğun elektriksel geçirgenliği
m_e	Elektronun kütlesi
M	Çekirdek kütlesi
Z	Atom numarası
r	Kartezyen koordinatlarda elektronlar arası mesafe
R	Kartezyen koordinatlarda çekirdekler arası mesafe

i	Birincil parçacık numarası
j	İkincil parçacık numarası
N	Parçacık sayısı
E_{taban}	Taban durumu enerjisi
J_{ij}	Coulomb öz-etkileşim integrali
K_{ij}	Değiş – tokuş integrali
$\hat{F}$	Hartree–Fock işlemcisi
ρ	Elektron yoğunluğu
E_{XC}	Değiş-tokuş korelasyon enerjisi
v_{XC}	Değiş-tokuş korelasyon potansiyeli
$E_{bağ}$	Bağlanma enerjisi
E_{bant}	Bant aralığı enerjisi
$E_{çöz}$	Çözünme enerjisi
E_{LUMO}	İşgal edilmemiş en düşük moleküler orbital enerjisi
E_{HOMO}	İşgal edilmiş en yüksek moleküler orbital enerjisi
η	Kimyasal sertlik
μ	Elektronik kimyasal potansiyel

ω	Elektrofilik indeks
E_F	Fermi enerjisi
ΔN	Yük aktarımı
$\underline{\alpha}$	Ortalama polarizabilite
$\Delta\alpha$	Polarizabilite anizotropisi
β	İlk hiperpolarizabilite
μ_{dipol}	Dipol momenti
ΔG	Serbest bağlanma enerjisi
$\Delta G_{intermol}$	Moleküller arası enerji
ΔG_{tot}	Toplam iç enerji
ΔG_{tor}	Torsiyonel serbest enerji
$\Delta G_{unbound}$	Bağlı olmayan sistem enerjisi

Kısaltmalar

YFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
BO	Born – Oppenheimer
HF	Hartree – Fock
HK	Hohenberg – Kohn
KS	Kohn – Sham

MO	Moleküler orbitaller
AO	Atomik orbitaller
LUMO	İşgal edilmemiş en düşük moleküler orbital (lowest unoccupied molecular orbital)
HOMO	İşgal edilen en yüksek moleküler orbital (highest occupied molecular orbital)
AOFM	Aktif organik farmasötik madde



1. GİRİŞ

Araştırma konularında faydalanan yapıların gerçekçi bir şekilde modellenerek bilgisayar ortamında incelenebilmesi, kısa sürede az gereksinimler ve düşük maliyetli deneysel teçhizat ile veya teçhizata ihtiyaç olmadan araştırma yapılarak bilime çok katkı sağlanabilmesine olanak vermektedir. Bu kapsamda giderek daha hızlı ve kesin sonuçlar veren simülasyon algoritmaları, ilaç tasarımı, taşınımı veya etkileşimleri gibi birçok farklı alanda fiziksel, kimyasal veya biyolojik özelliklerin incelenmesini sağlayan çok değerli bir araç haline gelmiştir. Bu kapsamda, yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT), fizik, kimya ve malzeme biliminde çok elektronlu sistemlerin elektronik yapısını araştırmak için kullanılan bir hesaplamalı kuantum mekanik modelleme yöntemidir (Orio et al., 2009; Daboe et al., 2023; Bağlayan et al., 2023). Bu teoriyi kullanarak, çok elektronlu bir sistemin fiziksel ve kimyasal özellikleri incelenebilir (Azarhazin et al., 2018; Bozorgmehr et al., 2018; Parlak et al., 2021). Üstelik biyolojik sistemleri içeren moleküler yapılarda moleküler aktivite ilişkilendirilmesinde de çok yaygın kullanım imkânı bulmuştur (Mehdipour et al., 2009, Bernardi et al., 2002; Raugei et al., 2006).

Piperazin, zıt konumlanan iki azot atomu arasında bir etilen köprüsü bulunan organik bir heterosiklik bileşiktir. Farmasötik endüstrisinde anti-histaminikler, anti-psikotikler, anti-paraziter ve anti-helminetikler ilaçlar gibi birçok uygulamada kullanılır (Brandwene, 2005). En basit diazasikloalkanlardan biri olan piperazin iskeleti, geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip bileşikler sağladığı için tıbbi kimya açısından büyük önem taşımaktadır (Molina López and Moyano Salvago, 2014). Bununla birlikte, piperazin molekülü böcek ilaçları, kauçuk kimyasalları, korozyon inhibitörleri ve üretilen köpük üretim katalizörlerinin üretimlerinde de kullanılan bir ara maddedir. Ayrıca karbondioksiti absorbe etmek için gaz yıkayıcı sıvılarda ve yapıştırıcılar için ön polimerlerde sertleştirici olarak kullanılır.

Bu çalışmada piperazin molekülünün azot atomlarına ait hidrojen atomlarının yerini almış flor, klor veya brom gibi halojen atomlar ile oluşan bir seri halojenli piperazin moleküllerinin YFT ile Schrödinger denklemleri çözülerek, konformasyon analizi, elektronik ve lineer olmayan optik özellikleri ve bu özellikler üzerinde çözücü ve halojen etkileri araştırılmaktadır.

Deneyisel çalışmaya geçerli alternatif sunabilmek adına bilgisayar modelleme uygulamaları kullanmak uygun ve erişilebilirlik açısından elverişlidir. İlaç benzerlik ve tıbbi kimya ile uyumlu, hızlı ve sağlam sonuçlar elde edilebilecek teorik modellemeler mevcuttur. İlaç keşfini desteklemek için, molekülün farmakokinetik özelliklerine ilişkin gerçek verilere en erken zamanda ulaşılabilmelidir ve bu ilaç molekülünün başarısına veya başarısızlığına katkıda bulunacak sonuçlar vermektedir. Böylece klinik başarısızlığa yol açacak zayıf ilaç adayları elenebilmektedir. Bu amaca yönelik uygulamalar ile bileşiklerin boyutu, çözünürlüğü, lipofilikliği, doygunluğu, deri geçirgenliği ve bağırsak emilimi hakkında bilgi sağlanmaktadır (Daina et al., 2017). Çalışmada ele alınan halojenli piperazin türevlerinin teorik olarak ilaç benzerlik parametreleri ve fizikokimyasal özellikleri de incelenmektedir.

Kanser, ölümlerin önde gelen nedeni olan ve metastaz olarak bilinen bir süreçte komşu dokulara yayılma veya istila etme yeteneği ile kontrolsüz hücre büyümesi olarak tanımlanan bir hastalık kategorisidir (Su et al., 2015). Kanser günümüzde küresel ölçekte ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul ediliyor. Uygun tedaviler olmadığında, kanser hastaları arasında kansere bağlı ölümlerin sayısının 2030'da 13 milyona, 2040'ta ise 16 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Personel ve malzeme kaynaklarının yoğun şekilde kullanılmasına rağmen hala güvenli ve etkili bir kanser tedavi ilacı mevcut değildir. Hücre iskeletinin önemli bir bileşeni olan mikrotübüller çok çeşitli hücresel aktivitelerde kritik işlevlere hizmet eder (Jordan and Wilson, 2004). Mikrotübüllerin birincil protein bileşeni olan tübülün, kanser terapisinde umut verici ve etkili bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır (Vicente-Blazquez, 2019). Kolşisin, vinblastin ve paklitakselin için tübülün bağlanma bölgeleri oldukça iyi tanımlanmıştır (Carlson, 2008). Kolşisin veya vinka alkaloid bağlanma bölgelerine bağlanan ajanlar, tübülün inhibitörleri veya mikrotübül dengesizleştirici maddeler olarak tanımlanır. Bunun tersine, paklitaksel bağlanma bölgesine bağlanan ilaçlar ya tübülün promotörleri ya da mikrotübül stabilizatörleridir (Shobeiri et al., 2016).

Son yıllarda kolşisin bağlanma bölgesi inhibitörlerinin etkileyici anti-proliferatif etkileri olmasına rağmen (Guggilapu et al., 2017), hiçbir kolşisin bölgesi tübülün inhibitörüne klinik onay verilmemiştir. Bu nedenle, güçlü anti-kanser

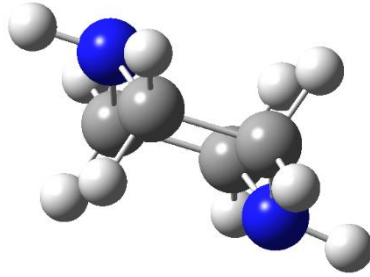
etkisi ve yönetilebilir yan etkileri olan yeni kolşisin bölgesi tübülün inhibitörlerine ihtiyaç

duyulmaktadır. 4O2B tübülün reseptörü kullanılarak yapılmış birçok anti-kanser moleküler kenetleme çalışması mevcuttur (Yousef et al., 2023; Biharee et al., 2023; Celik et al., 2022; Mirzaei et al., 2020).

Moleküler kenetleme (docking), genellikle bir ilaç adayı olan küçük bir molekül (ligand) ile bir protein veya DNA gibi biyolojik bir makromolekül (enzim, reseptör) arasındaki etkileşimi simüle eden hesaplama tekniğidir. Moleküler kenetleme çalışmasının temel amacı, ligand molekülün hedef reseptöre bağlandığında tercih edilen yönünü ve konformasyonunu tahmin etmek, bağlanma enerjisini ve potansiyel biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi sağlamaktır (Agu et al., 2023; Daboe et al., 2023). Bu çalışmada ele alınan bir seri halojenli piperazin türevlerinin farmasötik özellikleri hakkında daha fazla fikir edinmek için bu moleküller ile anti-kanser veya anti-tümör ilaçlar için kullanılan 4O2B enzimi arasındaki etkileşimler de moleküler kenetleme çalışmaları ile yürütülmektedir.

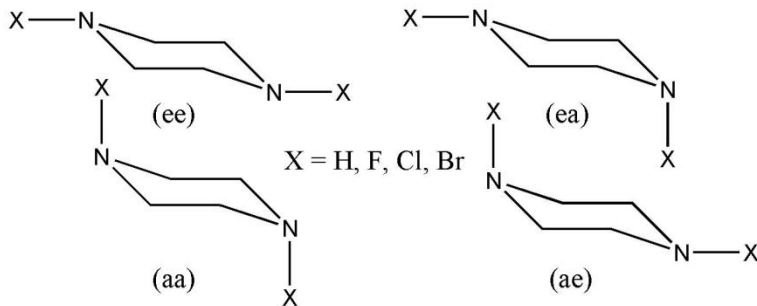
2. PİPERAZİN VE TÜREVLERİ

Piperazin, halkada zıt konumlarda (1,4-pozisyonunda) iki NH grubu ile altı üyeye sahip halkalı organik bir moleküldür (Şekil 2.1). Piperazin kompleksleri, bitkilerden elde edilebilmesinin yanı sıra laboratuvar ortamında sentetik olarak da üretilebilir. Temel olarak sivri biber (*Piper Longum* Linn.) ve kara biber (*Piper nigrum* Linn.) piperazin'in elde edilebildiği yaygın bitkiler olarak karşımıza çıkmaktadır (Brito et al., 2019).



Şekil 2.1. Piperazin molekülü

Serbest piperazin molekülü bükülmüş sandal veya sandal formundaki sterik etkiden dolayı sandalye konformasyonunda görülür (Trikha et al., 1996; Alver et al., 2007). Molekül serbest halde sandalye konformasyonunda iken NH gruplarının hidrojen atomları aksiyel veya ekvatoryel pozisyonunda olabilirler. Bu pozisyonlar atomların karbon atomları arasındaki bağların bulunduğu düzleme dik ya da paralel olması ile belirlenir. Atom bu düzleme dik ise aksiyel, paralel ise ekvatoryel konumda bulunur. Şekil 2.2'de görüldüğü gibi piperazin molekülünün en kararlı yapısı katı fazda *ekvatoryal-ekvatoryal*, çözelti içinde ise *ekvatoryal-aksiyel* formudur (SenGupta et al., 2014).



Şekil 2.2. Piperazin molekülünün sandalye konformasyonları

Kimyasal formülü $C_4H_{10}N_2$ olan piperazinin molekül ağırlığı 86,14 g/mol, IUPAC ismi ise 1,4-hekzahidroprazin'dir. Ayrıca, piperazidin, antiren, 1,4-diazasiklohekzan, pirazin hekzahidrid, 1,4-dietilendiamin, hekzahidro-1,4-diazin ve hekzahidropirazin olarak da adlandırılmaktadır.

Piperazin'in erime noktası 109,6 °C ve kaynama noktası 146 °C'dir. Suda, metanol ve etanol içerisinde kolayca çözünür. Oldukça keskin kokulu, renksiz kristaller şeklinde yüksek derecede higroskopik bir maddedir. Yandığı zaman azot oksitleri içeren toksik ve tahriş edici gazlar çıkarır. Sulu çözeltisi orta kuvvette bazik karakterlidir. Güçlü oksitleyicilerle, güçlü asitlerle, asit anhidritlerle reaksiyonu yangına neden olur (Budavari, 1989; Aydın et al., 2003; Stephanie et al., 2011).

Piperazin ve türevleri, çok çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilerler ve ilaç tasarımı için büyük önem taşırlar. Birçok piperazin türevi, anti-kanser, anti-depresan (nefazodon, flesinoksan, vilazodon), anti-psikotik (flufenazin, proklorperazin), anti-alerjik (hidroksizin, setirizin), narkotik (benzil piperazin, 2,3-diklorofenilpiperazin) ve anti-anjinal (ranolazin, trimetazidin) ilaçlardan ürolojik (vardenafil), anti-fungal, anti-mikrobiyal ve tüberküloz aktivitelere kadar çok çeşitli ilaçların tasarımında yer almıştır. Bununla birlikte, piperazinler plastik, reçine, böcek ilacı, fren hidroliği ve diğer birçok endüstriyel malzeme imalatında da kullanılmaktadır (Brito et al., 2019; SenGupta et al., 2014; Alver et al., 2007, 2017; Jiang and Huang, 2012; Wu et al., 2014; Dou et al., 2012; Jain et al., 2021; Patel et al., 2016; Walayat et al., 2019).

Literatürde piperazin türevlerinin farmakolojik etkilerine dair birçok araştırmaya rastlamak mümkündür. Bu halka sistemini taşıyan bileşiklerin anti-oksidan (Kimura et al., 2004), anti-inflamatuvar (Ahmadi et al., 2012; Hatnapure et al., 2012), anti-analjezik (Palaska et al., 1993; Chae et al., 2012), anti-trombositik (Sallem et al., 2006), anti-HIV (Richter et al., 2004; Sallem et al., 2006) ve anti-kanser (Yu et al., 2011) etkilere sahip olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Piperazin türevi bazı bileşiklerin sıçanlarda plazma kortikosteron seviyelerini azaltıcı etkileri olduğu da rapor edilmiştir (Matheson et al., 1989).

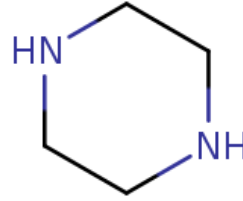
Geniş farmakolojik etkinlik potansiyelleri nedeniyle piperazin yapısından türetilen yeni ve orjinal moleküller ilaç keşif ve geliştirme çalışmalarının konusu olmaya devam etmektedir (Galdino et al., 2015; Pytka et al., 2015; Waszkielewicz et al., 2015; da Silva et al., 2018; Kedzierska et al., 2019; Moreira et al., 2020; Almeida and Kurten, 2022).

Tedavi edici aktif moleküllerin moleküler yapılarına uygulanan küçük müdahaleler molekülün kimyasal, fiziksel veya biyolojik özelliklerine de yansiyarak önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Piperazin türevleri ile yapılan önceki çalışmalara bakıldığında, halojen ve ortam etkileri değerlendirilmektedir. Sürdürdüğümüz çalışmanın da amaçlarından bir tanesi gibi, bu çalışmalarda da bir piperazin türevi ve benzer konformasyonlar için analizler yapılmış ve literatüre katkı sağlanmıştır. Halojen olarak özellikle flor ve klor atomlarının ilgili piperazin bileşiklerinin elektronik ve optik özelliklerine alışılmamış etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır (Parlak et al., 2022; Güneş et al., 2017). Bu çalışmada herhangi bir piperazin türevi ele almaktan ziyade, basit bir şekilde piperazinin azot atomlarının hidrojen atomları yerine aynı tür ya da farklı tür halojen atomları geldiğinde oluşan en küçük atom sayılı halojen türevli piperazin moleküllerine odaklanılmaktadır.

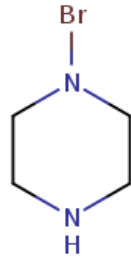
Aşağıda formülleri ve isimleri verilen dokuz piperazin türevi molekülün konformasyonları (Şekil 2.3) üç farklı ortamda incelenerek (yaklaşık 100 ayrı hesaplama), bazı fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özelliklerinin değerlendirilmesi literatüre sunulacaktır.

- $C_4H_{10}N_2$: piperazin (p)
- $C_4H_9FN_2$: 1-florpirazin (1-fp)
- $C_4H_9ClN_2$: 1-klorpirazin (1-cp)
- $C_4H_9BrN_2$: 1-brompirazine (1-bp)
- $C_4H_9ClFN_2$: 1-klor-4-florpirazin (1-cfp)
- $C_4H_9BrFN_2$: 1-flor-4-brompirazin (1-fbp)
- $C_4H_9BrClN_2$: 1-brom-4-klorpirazin (1-bcp)

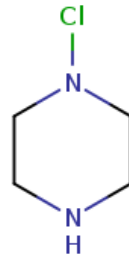
- $C_4H_8F_2N_2$: 1,4-diflorpiperazin (1,4-fp)
- $C_4H_8Cl_2N_2$: 1,4-diklorpiperazin (1,4-cp)
- $C_4H_8Br_2N_2$: 1,4-dibrompiperazin (1,4-bp)



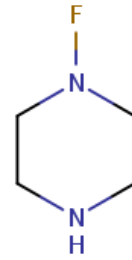
$C_4H_{10}N_2$: piperazin



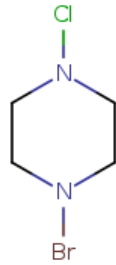
$C_4H_9BrN_2$: 1-brompiperazine



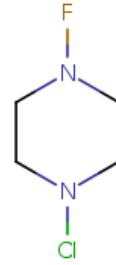
$C_4H_9ClN_2$: 1-klorpiperazin



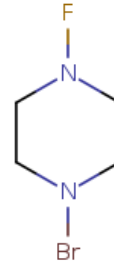
$C_4H_9FN_2$: 1-florpiperazin



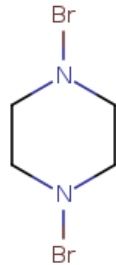
$C_4H_8BrClN_2$: 1-brom-4-klorpiperazin



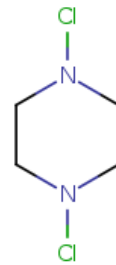
$C_4H_8ClFN_2$: 1-klor-4-florpiperazin



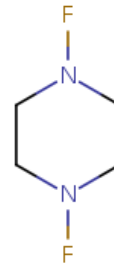
$C_4H_8BrFN_2$: 1-flor-4-brompiperazin



$C_4H_8Br_2N_2$: 1,4-dibrompiperazin



$C_4H_8Cl_2N_2$: 1,4-diklorpiperazin



$C_4H_8F_2N_2$: 1,4-diflorpiperazin

Şekil 2.3. Halojen atomu katkılanmış piperazin türevleri

Farmakolojik nedenlerden dolayı birçok aktif organik farmasötik madde (AOFM) tek ya da birden fazla halojen atomu ile halojenlenir. Farmakolojide bir moleküle bir veya birkaç halojen atomunun eklenmesi olan halojenasyon, bir AOFM'nin hücrelerin yüzeyindeki veya içindeki belirli bir reseptöre olan afinitesini artırmak için kullanılır. Hidrojen bağına benzer bir şekilde işleyen bağlanma, kovalent olarak bağlı bir halojen atomu ile hedef molekülün bir nükleofil parçası arasında yönlü ve spesifiktir. Ayrıca, halojenasyon bir AOFM'nin hidrofobikliğini de arttırır. Böylece, artan hidrofobisite, AOFM'nin biyoyararlanımının ve hücre alımının iyileştirilmesine yol açabilir ve bu da onu ilaç dağıtımı için umut verici bir strateji haline getirir. Halojenler, brom, klor, flor veya iyot içeren, metal olmayan reaktif atomlardan oluşan bir gruptur. Halojenlerin bağ enerjisi, yani bağlanma kuvveti, flor için en güçlü, klor, brom ve iyot için ise seri olarak daha zayıftır. X_2 formundaki halojenler oldukça reaktif olsalar da halojen olmayanlara kovalent olarak bağlandıklarında tekrar ayrılmaları zordur. Özellikle flor-karbon bağının kırılması için çok yüksek bir enerji gerekir (Straub et al., 2023).

Çoğu AOFM'nin farmakolojik işlevlerini yerine getirmek için hedef hücrelere girmesi gerektiğinden, gelişmiş afinite ve iyileştirilmiş membran geçirgenliği özellikle hedeflenen farmakolojik özelliklerdir. Genel olarak halojenasyon, halojenlerin benzersiz reaktivitesi ve bağ mukavemeti, iyileştirilmiş farmakolojik sonuçlar için yeni ilaç tasarımı ve optimizasyonunda değerli bir araç haline gelmektedir (Straub et al., 2023).

3. ÇOK ELEKTRONLU SİSTEMLER İÇİN TEORİK ALTYAPI

Kuantum mekaniksel hesaplamalarda Schrödinger denkleminin çözümü için dalga fonksiyonuna odaklanmak yerine parçacık yoğunluğuna odaklanmak, çok elektronlu sistemlerin teorik çözümüne birçok avantaj sağlamaktadır. Moleküllerin ve malzemelerin fiziksel özellikleri esas olarak elektronların yoğunluk dağılımı ile belirlenir. Bu alandaki ilk yaklaşım, ünlü Thomas-Fermi yaklaşımıdır. L.H. Thomas ve E. Fermi, elektronik yoğunluğun, çok cisim probleminin temel değişkeni olduğunu, Hartree ile yaklaşık olarak aynı zamanda öne sürdüler (Kohanoff, 2006). Bu fikirden, tek elektronlu yörüngeye başvurmadan yoğunluk için bir diferansiyel denklem elde edildi (Parr and Yang, 1989). Elektronun kinetik enerjisi için kullanılan yaklaşım bağlı durumları desteklemediğinden, orijinal Thomas-Fermi yaklaşımı aslında kabaydı. Ancak, yoğunluk fonksiyonel teorisinin (YFT) daha sonraki gelişimi için temel bir platform oluşturmuştur.

YFT, ilişkili çok elektronlu sistemleri tanımlamak için kullanılır ve bağımsız parçacık yöntemlerine dayanmaktadır. YFT, yoğun maddedeki elektronik yapıların hesaplanması için temel bir teoridir ve moleküllerin ve diğer sonlu sistemlerin nicel çalışmaları için artan bir önem kazanmaktadır. Kohn-Sham yaklaşımı içindeki yerel yoğunluk yaklaşımı (YYY) ve genelleştirilmiş gradyan yaklaşımı (GGA), malzeme teorisinde pratik ve doğru yöntem için en umut verici yaklaşım olarak YFT'ye yaygın ilgiye yol açmaktadır (Tanaka et al., 1999). P. Hohenberg ve W. Kohn tarafından 1964'te yazılan ünlü bir makale, YFT'nin modern formülasyonunun kaynağıdır. Yoğunluğun “temel değişken” olarak kabul edilebileceğini, yani sistemin tüm özelliklerinin temel durum yoğunluğunun benzersiz bir fonksiyoneli olarak alınabileceğini gösterdiler. Hohenberg-Kohn argümanı, Mermin tarafından sonlu sıcaklık kanonik ve büyük kanonik topluluklara genişletildi. W. Kohn ve L.J. Sham, atomlar, moleküller ve yoğun maddedeki elektronları işlemek için günümüz yöntemlerinin çoğunun temeli haline gelen YFT'nin formülasyonunu önerdi (Martin, 2004).

YFT bazı yaklaşımlara dayanmaktadır. Diğer yaklaşımlara geçmeden önce ayırmada önemli bir rolü olan Born-Oppenheimer yaklaşımından bahsetmek faydalı olacaktır.

3.1. Born – Openheimer Yaklaşımı

Yoğunlaştırılmış bir sistem, etkileşimli çekirdek ve elektronlardan oluşan bir sistem olarak kabul edilir. Çekirdeklerin hareketinin genellikle elektronlardan çok daha yavaş olduğu bilinmektedir. Elektronun kütlesi çekirdekten çok daha azdır. Bunun bir sonucu olarak, elektronun hızı çekirdeğinkinden çok daha büyüktür. Born ve Oppenheimer, 1927 yılında, ağır çekirdekleri az çok sabit olarak kabul eden bir şema önermiştir (Kohanoff, 2006). Genel olarak, sistemin Hamiltoniyeni nükleer koordinatlara (R_μ) ve tüm elektronik koordinatlara (r_i) bağlı olacaktır. Z yüklü N çekirdeğinin alanı altındaki n elektronlu bir sistem için, Schrödinger denklemi şu şekilde verilir:

$$(T_\zeta + V_{\zeta\zeta} + V_{\zeta e} + T_e + V_{ee})\psi(R_\mu; r_i) = E\psi(R_\mu; r_i) \quad (3.1)$$

Burada, $T_\zeta, V_{\zeta\zeta}, V_{\zeta e}, T_e, V_{ee}$ sırasıyla çekirdeklerin kinetik enerjisi, çekirdekler arasındaki Coulomb itmesi, çekirdekler ve elektronlar arasındaki Coulomb etkileşimi, elektronların kinetik enerjisi ve elektronlar arasındaki Coulomb itmesidir.

$$T_\zeta = -\frac{\hbar^2}{2M_\mu} \sum_{\mu=1}^N \nabla_\mu^2 \quad (3.2)$$

$$T_e = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \quad (3.3)$$

$$V_{\zeta\zeta} = \frac{e^2}{2} \sum_{\mu \neq \nu}^N \frac{Z_\mu Z_\nu}{|R_\mu - R_\nu|} \quad (3.4)$$

$$V_{ee} = \frac{e^2}{2} \sum_{i \neq j}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (3.5)$$

$$V_{\zeta e} = -e^2 \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_\mu}{|R_\mu - r_i|} \quad (3.6)$$

Problem ikiye ayrılır; sabit çekirdeklerde elektronik problem ve elektronlar tarafından üretilen bir etkin potansiyel altında nükleer problem (Giannozzi, 2010). BO yaklaşımı birçok durum için iyi sonuçlar verir. Örneğin, katılarda nükleer titreşim modlarının hesaplanması ve ayrıca metallerde elektriksel taşınımı, belirli metal-yalıtkan geçişlerini ve süperiletkenlik teorisini anlamak için

temel olan elektron-fonon etkileşimindeki pertürbasyon teorisi için başlangıç noktasıdır (Martin, 2004).

Elektronun çekirdekten çok daha hızlı hareket ettiği bilinmektedir. Elektronların herhangi bir zamanda nükleer hareketi "takip ettiği", çekirdeğin ise herhangi bir zamanda elektronlar tarafından üretilen etkin bir potansiyeli "gördüğü" varsayılır. Neyin ihmal edildiğini ifade etmek ve böyle bir işlem yapmak için, dalga fonksiyonunun nükleer ve elektronik dalga fonksiyonu arasında bir çarpım şeklinde olduğu varsayılır.

$$\psi(R_\mu, r_i) = \phi(R_\mu)\psi^l R(r_i) \quad (3.7)$$

Burada l indisi elektronik durumları gösterir. Eğer Denklem (3.7)'yi, Denklem (3.1)'de yerine yazarsak, aşağıdaki denklem elde edilir;

$$(T_\zeta + V_{\zeta\zeta} + E^l_R)\phi(R_\mu)E^l_R = E\phi(R_\mu)\psi^l R(r_i) \quad (3.8)$$

Elektronik dalga fonksiyonunun kinetik terimdeki R ihmal edilirse;

$$T_\zeta[\phi(R_\mu)\psi^l R(r_i)] \cong \psi^l R(r_i)[T_\zeta\phi(R_\mu)] \quad (3.9)$$

Tek başına nükleer koordinatlar için Schrödinger denklemi aşağıdaki gibi yazılır;

$$(T_\zeta + V_{\zeta\zeta} + E^l_R)\phi(R_\mu) = E\psi(R_\mu) \quad (3.10)$$

$V_{\zeta\zeta} + E^l_R$ terimi, çekirdekler arasındaki etkin etkileşim potansiyeli olarak tanımlanır. Denklem (3.9)'un yaklaşık ifadesindeki en önemli hata, terimin ihmal edilmesidir;

$$\sum_\mu \frac{\hbar^2}{M_\mu} [(\nabla_\mu \phi(R_\mu)(\nabla_\mu \psi^l R(r_i)))] \quad (3.11)$$

Gerekirse, adyabatik olmayan etkileri incelemek için bir pertürbasyon olarak eklenebilir. Şimdi, sorunun ayrı elektronik kısmını tartışmaya hazırız. Bu kesinlikle hala çözülmesi çok zor olan parçacık-parçacık etkileşimini içeren çok cisimli bir problemdir. Hartree-Fock (HF) yaklaşımı, kuantum mekaniği çağının başlangıcında Hartree ve Fock tarafından çok elektron problemini çözmek için önerilmiştir (Kohanoff, 2006).

3.2. Hartree – Fock Yaklaşımı

Hartree yaklaşımında elektronlar ayırt edilebilir parçacıklar olarak kabul edilir. Ancak elektronlar Pauli'nin dışarlama ilkesine uyarlar ve ayırt edilemezler. Bu, Hartree yaklaşımının elektronların anti-simetrik dalga fonksiyonlarına sahip olduğu gerçeğini içermediği anlamına gelir. Hartree yaklaşımı, Pauli'nin dışarlama ilkesi dahil edilerek geliştirilmiştir. Slater determinantı şeklinde anti-simetrik çok elektronlu bir dalga fonksiyonu önererek yapılır.

$$\begin{aligned}\phi_{HF}(x_1, x_2, \dots, x_n) &= \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \dots & \varphi_N(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \dots & \varphi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(N) & \varphi_2(N) & \dots & \varphi_N(N) \end{vmatrix} \\ &= SD \varphi_1(1) \varphi_2(2) \dots \varphi_N(N)\end{aligned}\quad (3.12)$$

Burada $\varphi_i(j)$ i'nci tek elektronlu spin orbitalini gösterir. Yani uzaysal ve spin bileşenlerinden oluşur ve j , tek bir değişken $x_j = (r_i; \sigma_j)$ içinde yoğunlaştırılmış elektron j 'nin uzaysal ve spin koordinatlarını gösterir. Elektronlardan ikisinin koordinatlarını değiştirirken dalga fonksiyonunun işaret değiştirdiği bilinmektedir. Bu HF yaklaşımıdır ve moleküler sistemin elektronik yapısını hesaplamak için kullanılır.

HF yöntemi ilk olarak 1930 yılında Fock tarafından atomlara uygulanmıştır (Fock, 1930). Dalga fonksiyonundaki tüm serbestlik derecelerine göre toplam enerji, HF yaklaşımında HF denklemi (3.12), küresel simetrik atomlar ve homojen elektron gazı gibi özel durumlarda çözülebilir (Martin, 2004).

Elektron gazı, HF yaklaşımı kullanılarak çözülür. Dış potansiyel terimi, Hartree potansiyel teriminde dikkate alınan nötralize edici arka plandan gelir.

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \psi_k(r) - \sum_{k'} \int \psi_{k'}(r) \psi_{k'}^*(r') \frac{e^2}{|r-r'|} \psi_k(r') dr' = E \psi_k(r)\quad (3.13)$$

HF yaklaşımının sınırlaması, tek bir Slater determinantının çok cisimli dalga fonksiyonunu temsil etmek için yeterli olmamasıdır.

Bu şekilde yazılamayacak birçok olası anti-simetrik dalga fonksiyonu vardır. Tanımlama kalitesi birkaç yolla geliştirilebilir:

- i. Birkaç Slater belirleyicisinin kombinasyonu kullanılabilir.
- ii. HF çözümünün üzerindeki korelasyon pertürbasyonu tanıtılır
- iii. Korelasyonlu dalga fonksiyonları kullanılabilir.

L.H. Thomas ve E. Fermi, Thomas-Fermi teorisini Hartree ile aynı zamanda önermiştir (1927-1928).

3.3. Thomas – Fermi Teorisi

Thomas-Fermi teorisinde, toplam enerji, yoğunluğun açık fonksiyonu ve Hartree enerjisi ile tanımlanan tek tip bir gazın kinetik enerjisinin yerel yaklaşımıyla tanımlanır. Hem Thomas hem de Fermi elektronlar arasındaki alışverişi ve korelasyonu hesaba katmadılar; ancak, bunu Dirac 1930'da ekledi. Bu eklenti, bir dış potansiyel $V_{ext}(r)$ 'deki elektronlar için fonksiyonel enerjiye yol açar (Martin, 2004). Enerji şu şekilde tanımlanır:

$$E_\alpha[n] = \int n(r) \varepsilon_\alpha[n(r)] dr \quad (3.14)$$

Burada $\varepsilon_\alpha[n(r)]$, α katkısının enerji yoğunluğudur. Yerel yoğunluk yaklaşımı (YYY) ilk kez burada önerildi.

YYY kinetik enerjisi şu şekilde verilir:

$$T_{TF} = C_k \int n(r)^{\frac{5}{3}} dr \quad (3.15)$$

Burada $C_k = \frac{3(3\pi^2)^{2/3}}{10}$ hartree. Slater'in homojen elektron gazı için ifadesi dikkate alınarak değiş-tokuş dikkate alınabilir (Slater, 1951).

$$E_x[n] = -C_x \int n(r)^{4/3} dr \quad (3.16)$$

Burada $C_k = \frac{3(3\pi)^{1/3}}{4} = 0,0739$ hartree. Değişim terimi dikkate alınır, teori Thomas-Fermi-Dirac (TFD) olarak adlandırılır. Korelasyon, örneğin Wigner tarafından önerilen homojen elektron gazına herhangi bir yerel yaklaşım kullanılarak da hesaba katılabilir (Wigner, 1932).

$$E_c[n] = -0,0056 \int \frac{n(r)^{4/3}}{0,0079 + n(r)^{1/3}} dr \quad (3.17)$$

Tüm sayısal sabitlerin atomik birimler cinsinden tanımlandığı nokta burasıdır. Eğer Denklem (3.17) toplam enerjiye dahil edilirse, TFD enerjisi elde edilir;

$$E_{TFD} = C_k \int n(r)^{5/3} dr + \int n(r)V_{ext}(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{n(r)n(r')}{r-r'} drdr' + C_x \int n^{4/3} dr + E_c[n] \quad (3.18)$$

TFD enerjisinin elektronik yoğunluğa bağlı olduğu görülmektedir (Kohanoff, 2006). Homojen olmama etkisini de dahil etmek mümkündür.

Ancak, TFD yaklaşımı kaba olup, atomların kabuk yapısı ve moleküllerin bağlanması gibi temel fizik ve kimyadan yoksundur. Bununla birlikte TFD, YFT' nin daha sonraki gelişiminin temel ilkelerini oluşturmuştur (Teller, 1962).

3.4. Hohenberg – Kohn Teoremleri

YFT, 1964'te Hohenberg ve Kohn tarafından öne sürülen ve kanıtlanan, ustaca basit iki teoremin varlığıyla mümkün kılınmıştır (Hohenberg and Kohn, 1964). İlk teorem, dış potansiyelin, katkı sabitine ek olarak elektronik yoğunluk tarafından benzersiz bir şekilde belirlendiğini gösterir. İkinci teorem ise, $E[n]$ enerjisi için evrensel bir fonksiyonelin, herhangi bir dış potansiyel için geçerli olan, yoğunluk $\rho(r)$ cinsinden yazılabildiğini ifade eder.

İlk teorem, $\rho(r)$ tam temel durum enerjisinin elektron yoğunluğunun fonksiyoneli olarak ifade edilebileceğini göstermektedir.

$$E[\rho(\vec{r})] = \int d^3\vec{r} \rho(\vec{r}) V_{dış}(\vec{r}) + F[\rho(\vec{r})] \quad (3.19)$$

Bu denklemdeki ilk, terim dış potansiyel ile etkileşimi tanımlar ve $F[\rho(\vec{r})]$ bilinmemektedir. Elektron yoğunluğunun kapsamlı fonksiyonu sadece elektron-elektron etkileşimi ve kinetik enerjilerini açıklamaktadır.

İkinci teorem ise taban durumda $E[\rho(\vec{r})]$ fonksiyonunun yoğunluğun tüm varyasyonlarına göre minimum değere sahip olacağını söylemektedir.

$$E_0[\rho(\vec{r})] = E[\rho(\vec{r})] \Leftrightarrow \partial E[\rho(\vec{r})] \partial \rho(\vec{r}) | \rho(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r}) = 0 \quad (3.20)$$

Hohenberg-Kohn (HK) teoremleri teoride oldukça güçlü olmalarına rağmen, $F[\rho(\vec{r})]$ fonksiyonunun tam biçimi bilinemediğinden dolayı pratikte bir sistemin taban durum yoğunluğunu hesaplamanın bir yolunu sunamazlar. Bu çalışmadan sonra Kohn ve Sham, YFT'nin yapısını tamamen koruyan ve bu teoremin hesaplamaları için basit bir yöntem geliştirdiler (Koch and Holthausen, 2001).

3.5. Kohn – Sham Teoremi

Bu yaklaşım, toplam enerjiyi elektron yoğunluğu $n(r)$ 'nin bir fonksiyonu olarak hesaplama problemini yeniden oluşturur (Springborg, 1997). Etkileşen elektronlar sistemi, etkileşmeyen elektronların yardımcı bir sistemi olarak tanımlanır. Temel durum yük yoğunluğu, etkileşmeyen elektronlar $\psi_i(r)$ sistemi için tek elektronlu orbitallerin (KS orbitallerinin) toplamı olarak tanımlanır.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{KS}(r)\right] \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi(r) \quad (3.21)$$

Ortonormallik kısıtlamalarına uyarak;

$$\int \psi_i^*(r) \psi_j(r) dr = \delta_{ij} \quad (3.22)$$

Belirli bir $n(r)$ için $V_{KS}(r)$ tanımlanır. Bu sorunu, enerjinin varyasyonel özelliğini uygulayarak çözmek mümkündür (Giannozzi, 2010). Toplam enerji şu şekilde yazılır:

$$E[n] = \min_{\psi|n} \langle \psi | H | \psi \rangle \quad (3.23)$$

Yoğunluğa göre fonksiyonel $E[n]$ 'nin minimizasyonu, çok elektronlu Hamiltoniye'nin temel durumunu verir. Kısıt şu şekilde verilir;

$$\int d^3r n(r) = N \quad (3.24)$$

Burada N toplam elektron sayısıdır. Hamiltoniye'nin iki terime ayrılırsa: H_0 homojen elektron gazıdır ($V_{ext} = 0$) ve dış potansiyel:

$$H = H_0 + V_{ext}(r) \quad (3.25)$$

Eğer Denklem (3.25)'i, Denklem (3.23)'de yerine yazarsak, aşağıdaki denklem elde edilir;

$$E[n] = \min_{\psi|n} [\langle \psi | H_0 | \psi \rangle + \int d^3 r V_{ext}(r) n(r)] \quad (3.26)$$

Son olarak KS denklemi aşağıdaki gibi yazılır;

$$(H_{KS} - \varepsilon_i) \psi_i(r) = 0 \quad (3.27)$$

KS Hamiltoniyeni olarak adlandırılan H_{KS} operatörü;

$$H_{KS} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_H(r) + V_{xc}(r) + V(r) = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{KS}(r) \quad (3.28)$$

ve enerjinin fonksiyonel türevi:

$$\frac{\delta E}{\delta \psi_i^*}(r) = H_{KS}(r) \quad (3.29)$$

Günümüze kadar üzerine çalışılmış, literatüre girmiş binlerce kitap ve makale ile YFT yöntemleri atomların, moleküllerin, genel anlamıyla çok elektronlu yapıların ve bunların etkileşimlerinin yapısının "*ab initio*" hesaplamaları için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olmaya ve popüleritesinin altını çizmeye devam etmektedir.

4. YÖNTEMLER VE HESAPLAMALAR

4.1. Yöntemler

Çok elektronlu sistemlerin Schrödinger denklemlerinin tam çözümünü elde etmek mümkün değildir. Bu sebeple çözümler için bazı yaklaşımlar yapılarak, çeşitli modelleme ve metotlara başvurulur. Bu bağlamda en başta yarı deneysel metotlar, daha sonra *ab-initio* metotlar yer alır.

Yarı deneysel metotlar, hesaplamayı kolaylaştırma amacıyla bazı deneysel verilerden elde edilmiş parametrelerden faydalanır ve Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümü desteklenir. Böylece moleküllerin fiziksel yapıları ve enerjileri hakkında nitel tahminler sağlar.

Ab-initio metotlar ise kuantum mekaniksel temellere dayanır. Bu yöntemler, yarı deneysel yöntemlerin aksine, incelenen molekül için Planck sabiti, ışık hızı, elektronların kütlesi gibi temel fiziksel sabitler haricinde deneysel veriler kullanmadan Schrödinger denkleminin yaklaşık bir çözümüne dayanır. (Jensen, 1999) Hidrojen atomunun sadece bir elektrona sahip olması Schrödinger denkleminin çözümünü mümkün hale getirir de iki veya daha fazla elektrona sahip sistemlerde çözüm, YFT ve HF – öz uyumlu alan (HF-SCF) gibi farklı teorik hesaplamalı yaklaşımlar ile elde edilebilir.

Deneysel verilerden bağımsız olması, elektronik yapının bozulmuş ya da uyarılmış durumlarını da hesaplayabilme yeteneği, *ab-initio* metotlarının avantajını ön plana çıkarmaktadır. Bu yöntem ile birçok sistem için yüksek oranda doğruluğa sahip sonuçlar sağlanır ve yapıda elektron sayısının azalması ile daha kaliteli sonuçlar elde edilir. Pahalı bir yöntem olması ve güçlü bilgisayar donanımı gerektirmesi büyük dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, hesaplama süresi de moleküler mekanik ve yarı deneysel yöntemlere oranla oldukça fazladır. Kullanılan parametrelerde ve geometri optimizasyonunda basitleştirmeye gitmek hesaplama süresini kısaltabilir; ancak bu değişiklikler hata payının artmasına ve kesin olmayan sonuçlara sebep olur. Çalışılan moleküler yapının atom ve elektron sayısı da hesaplama süresini etkileyen en büyük sebep olarak görülmektedir.

HF, MP2 gibi *ab-initio* yöntemleri ve hibrit *ab-initio* yöntemi olan YFT gibi metotlar moleküllerin yapı tayini, spektroskopik, elektronik ve optik özellikler gibi birçok fiziksel, kimyasal veya biyolojik özellikleri araştırmak için de oldukça elverişli metotlardır. Bu metotların hiçbir deneysel veriye ihtiyaç duymadan kullanılabilmesi, son yıllarda oldukça popüler olmalarına neden olmuştur. Enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu ψ 'ye bağlı ise bu model HF modeli olarak bilinir ve model korelasyon eğrisini dikkate almaz. HF modelinde, elektron-elektron etkileşimleri için ortalama bir potansiyel temel alınır. Bu metot, molekül frekanslarının hesaplanması ve molekül geometrisinin tayini için uygundur (Haken and Wolf, 2000). YFT modelinde ise enerjinin açık ifadesi molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron yoğunluğu olan ρ 'ya bağlıdır. Bu metot, molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar vermektedir.

Birçok özellik için YFT yöntemlerinin sonuçları deneysel sonuçlara HF yöntemleri sonuçlarından daha yakın çıkmaktadır. Bu sebeple YFT metodu HF metoduna göre daha çok kullanılmaktadır. YFT metotlarının dayandığı temel fikir, bir elektron sisteminin enerjisinin ve dalga fonksiyonunun elektron olasılık yoğunluğu terimleri içinde yazılabileceği kabulüdür. YFT yöntemleri elektron-korelasyon etkileşimi, hesaplama işlemine değiş-tokuş ve korelasyon potansiyel enerji terimleri biçiminde dahil ederler. Başka bir ifade ile YFT yöntemleri, bir korelasyon ve bir değiş-tokuş fonksiyonlarının birleşmesiyle oluşmaktadır. Değiş-tokuş ve korelasyon potansiyel enerji terimini tanımlama biçimleriyle ilişkili olarak YFT metotları çeşitlenir. BLYP, B3LYP, B3PW91 ve SVWN5 gibi fonksiyonlar YFT metotları çeşitleridir (Güneş et al., 2017; Sholl and Steckel, 2009; Parlak et al., 2016).

YFT hesaplamalarında yöntem olarak B3LYP fonksiyoneli kullanılmıştır. B3LYP bir hibrit fonksiyonel hesaplama yöntemidir ve bu yöntemdeki B3 değiş-tokuş enerjisini ifade eden Becke' nin 3 parametrelili hibrit fonksiyoneli, LYP ise Lee-Yang-Parr kısaltmasıdır ve korelasyon fonksiyoneli temsil etmektedir (Cramer, 2004). Kimya (Alver et al., 2007), malzeme bilimi (Özkan et al., 2019; Parlak et al., 2016) biyolojik (Raugei et al., 2006) ve farmakolojik (Bağlayan et al., 2023; Daboe et al., 2023) araştırmalarındaki üstünlüğünden dolayı popüler YFT yöntemi olarak görülmektedir. Hesaplamalar B3LYP yönteminde cc-pVDZ baz seti ile yürütülmüştür.

cc-pVDZ (cc-p: korelasyon uyumlu polarize, V: sadece valans baz setleri, DZ: double zeta – değerlik elektronlarının iki farklı fonsiyon veya orbital ile temsil edildiğini belirtir) temel seti, genellikle orta büyüklükteki moleküllerin elektronik yapı hesaplamaları ve geometri optimizasyonu için kullanılmaktadır (Wilson et al., 1996). Korelasyon etkilerini dikkate alarak değerlik elektronlarını matematiksel olarak ifade etmektedir.

Moleküler yapıların çeşitli özellikleri hesaplanırken çözücü etkisi de göz önünde bulundurulmuş ve tüm hesaplamalar gaz, benzen ve su ortamlarında gerçekleştirilmiştir. Çözücü etkisi için hesaplamalarda polarize edilebilir süreklilik modeli kullanılmıştır. Bu model bir çözücünün bir çözünen molekül üzerindeki etkilerini simüle etmek için kullanılan bir hesaplama yöntemidir. Özünde, çözücüye tek tek moleküllerin bir koleksiyonu olarak değil, sürekli bir dielektrik ortam olarak ele alır. Bu yaklaşım, her bir çözücü molekülünün ayrı ayrı temsil edildiği açık çözücü modellerine kıyasla hesaplamaları önemli ölçüde basitleştirir (Toması et al., 2005; Daboe et al., 2023).

4.2. Kullanılan Hesaplama Araçları

Schrödinger denklemlerinin çözülmesinde, optimizasyon, titreşim frekansları ve moleküler orbital enerjilerinin hesaplamalarında Gaussian 09 programı kullanılmıştır (Frisch et al., 2009).

Giriş ve çıkış dosyalarının değerlendirilmesinde, görsel ve spektrum çalışmalarında GausView 5 (Dennington et al., 2008) ve lineer olmayan optik özellikler için Multiwfn 3 (Lu and Chen, 2012) programları kullanılmıştır.

Hesaplamalar Ege Üniversitesi Fen Fakültesi bünyesinde bulunan FENCLUSTER yüksek başarılı hesaplama kümesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu sistem Linux-Centos 6.4 işletim sistemi üzerinde birbirlerine paralel şekilde çalıştırılabilen 8 adet i7 2600K intel işlemci (4 sanal + 4 gerçek çekirdek ve 8GB RAM) ve 6 adet HP G8 DL380 2xE5-2690V2 (20 sanal + 20 gerçek çekirdek ve 48GB RAM) ile toplamda 2 TB HDD, 352 GB RAM ve 304 adet çekirdeğe sahip bir hesaplama kaynağıdır.

4.3. Optimizasyon, Elektronik ve Lineer Olmayan Optik Özellikler

Molekölün minimum enerjisinin konfigürasyonunu bulmaya çalışan optimizasyon işleminde, başlangıç geometrisindeki dalga fonksiyonu ve enerji hesaplanıp, daha düşük bir enerjinin yeni geometrisi ve en düşük enerji geometrisi bulunana kadar tekrarlanmaktadır. Hesaplamalarda optimizasyonun önemi, moleküler yapıların taban durum ya da ilgili enerji düzeyinde enerjisini ve atomlarının uzaydaki konumlarını belirlemektir (Foresman and Frisch, 1996).

$$\vec{F}_i = -\left\langle \frac{\partial E}{\partial \vec{R}_i} \right\rangle \quad (4.1)$$

İşgal edilmiş en yüksek ve işgal edilmemiş en düşük moleküler orbital (HOMO ve LUMO) enerjileri, çok çeşitli parametreler ve etkileşimleri yönetmede önemli bir rol oynayan popüler kuantum mekaniksel tanımlayıcılardır. Molekülde elektron vericisi olarak HOMO enerjisi iyonlaşma potansiyelini ($IP = -E_{HOMO}$) ve elektron alıcısı olarak LUMO enerjisi ise elektron ilgisini ($EA = -E_{LUMO}$) tanımlamaktadır (Zhou and Parr, 1990). HOMO ve LUMO enerjileri kullanılarak moleküllerin çeşitli reaktivite ve elektronik özellikleri aşağıdaki formüller ile hesaplanabilmektedir (Ergürhan et al., 2018; Parlak and Alver, 2017; Parr and Yang, 1989).

Moleküler yapının enerji seviyelerindeki bant aralığı için;

$$E_G = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (4.2)$$

kullanılırken, sistemin elektronik yapısındaki değişime karşı direncini gösteren kimyasal sertlik

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (4.3)$$

ile hesaplanır. Moleküler yapıdaki elektronların dengeden kaçma eğilimini gösteren elektronik kimyasal potansiyel (μ), yani elektronların Fermi seviyesi (E_F) aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir.

$$\mu = E_F = \frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (4.4)$$

Moleküllerin yapısal kararlılığı, reaktivitesi ve toksisitesi hakkında bilgileri barındıran, çevreden maksimum elektron akışı nedeniyle moleküllerin enerji düşüşünün bir ölçüsü olan elektrofilik indeks ise şu şekilde bulunur;

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{(E_{LUMO} + E_{HOMO})^2}{4(E_{LUMO} - E_{HOMO})} \quad (4.5)$$

Linner olmayan optik, ışığın doğrusal olmayan sistem ve malzemelerdeki davranışı ile özelliklerini inceleyen optiğin bir alt dalıdır. Bu malzemelerde elektrik alan ile polarizasyon yoğunluğu arasındaki ilişki doğrusal değildir. Moleküler sistemlerin lineer olmayan optik özelliklerinin hesaplanmasında ilgili tensör bileşenleri kullanılarak aşağıdaki denklemlerden faydalanılmıştır (Tomasi et al., 2005; Ergürhan et al., 2018; Kenawi et al., 2008).

Ortalama polarizabilite (kutuplanma)

$$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (4.6)$$

ile hesaplanırken, polarizabilite anizotropisi için;

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}}[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xy}^2 + 6\alpha_{yz}^2 + 6\alpha_{xz}^2]^{1/2} \quad (4.7)$$

denklemini kullanılır. Birinci mertebeden hiperpolarizabilite bileşenleri

$$\beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz} \quad (4.8)$$

$$\beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yyz} \quad (4.9)$$

$$\beta_z = \beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz} \quad (4.10)$$

şeklinde olup, toplam hiperpolarizabilite

$$\beta = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yzz})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz})^2]^{1/2} \quad (4.11)$$

ile bulunur. Toplam dipol moment

$$\mu_{dipol} = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (4.12)$$

bağıntısı ile hesaplanmaktadır.

4.4. İlaç Benzerlik Çalışmaları

Biyolojik tarama ve farmakokinetik özelliklerin araştırılması, bir kimyasal bileşiğin ilaç potansiyelinin belirlenmesinde temel adımlardır. Öncelikle yeni sentezlenen bileşiklerin farmakokinetik özelliklerinin ve toksisite verilerinin in vivo test uygulamalarından belirlenmesi gerekir ki bu oldukça maliyetli bir iştir.

İlaç keşfini desteklemek için, molekülün farmakokinetik özelliklerine ilişkin gerçek verilere en erken zamanda ulaşılabilmelidir ve bu, bileşiğin başarısına veya başarısızlığına katkıda bulunacak sonuçlar vermektedir. Böylece klinik başarısızlığa yol açacak zayıf ilaç adayı bileşikler elenebilmektedir. SwissADME bu amaca yönelik uygulamalar sunan ücretsiz bir web aracıdır. Bu program bileşiklerin boyutu, çözünürlüğü, lipofilikliği, doygunluğu, deri geçirgenliği ve bağırsak emilimi hakkında bilgi sağlar. Çalışmada incelenen halojenli piperazin moleküllerinin ilaç benzerlik parametreleri açık kaynak web uygulaması olan SwissADME ile yürütülmüştür (Daina, Michielin, Zoete, 2017). ADME adsorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım terimlerini ifade etmektedir.

İlaç benzerlik, bir molekülün biyoyararlanım açısından oral yolla kullanılabilecek bir ilaç haline gelme şansını niteliksel olarak değerlendirir. İlaç benzerliği, oral ilaç adayları olarak değerlendirilecek kadar gelişmiş geliştirme bileşiklerinin yapısal veya fizikokimyasal incelemelerinden elde edilmiştir (Daina et al., 2017; Martin, 2005).

SwissADME, içinde molekülün ilaç benzeri olarak tanımlandığı çeşitli özellik aralıklarına sahip, beş farklı kural tabanlı filtreye erişim sağlar. Bu filtreler genellikle, tescilli kimyasal koleksiyonlarının kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan büyük ilaç şirketlerinin analizlerinden kaynaklanır. Uygulanan beş kuralın öncüsü olarak Lipinski (Pfizer) (Lipinski et al., 2001), Ghose (Amgen) (Ghose et al., 1999), Veber (GSK) (Veber et al., 2002), Egan (Pharmacia) (Egan et al., 2000) ve Muegge (Bayer) (Muegge et al., 2001) filtreleridir.

Ele alınan bu beş filtrenin ortak noktalarından yola çıkarak, bilinmeyen bir molekülün bilinen ilaçlara benzeyip benzemediğini belirleyen ve elektronik dağılım, hidrofobiklik, hidrojen bağı özellikleri, moleküler esneklik ve boyutu içeren moleküler özellikler ve yapısal görünümün bileşik uyumuna bakılmaktadır.

4.5. Moleküler Kenetleme Hesaplamaları

Reseptör (protein) – ligand (ilaç) etkileşimlerini analiz etmek için, piperazin ve halojenli türevleri ile protein reseptörü arasındaki moleküler kenetleme hesaplamaları AutoDock yazılımı ile yürütülmüştür (Morris et al., 2009). İdeal hedef protein olarak seçilen ve 4O2B ile kodlanan (Prota et al., 2014) tübülün enziminin X-ışını kristal yapısı RCSB (yapısal biyoinformatik araştırma iş birliği) protein veri bankasından elde edilmiştir (Berman et al., 2000). 4O2B tübülün reseptörü kullanılarak yapılmış birçok anti-kanser moleküler kenetleme çalışması mevcuttur (Yousef et al., 2023; Biharee et al., 2023; Celik et al., 2022; Mirzaei et al., 2020). Hesaplamalarda tübülün 4O2B reseptöründen su molekülleri çıkarıldıktan sonra polar hidrojen atomları ve Kollman yükleri değerlendirilmiştir. Benzer şekilde piperazin ve halojenli türevlerinin ise rastgele başlangıç konumları, Gasteiger yükleri, optimizasyon ve burulmaları değerlendirilmiştir. Enerjik olarak elverişli bağlanma bölgelerini belirlemek için kullanılan bir işlemi ifade eden grid kutusu, 0,375 Å grid aralığı ile 46x76x72 Å³ olarak ayarlanmıştır. Moleküler kenetleme işlemlerinde Lamarkian genetik algoritmaları kullanılmıştır. Moleküler kenetleme sonuçları ve grafikleri ise discovery studio görselleştiricisi ile değerlendirilmiştir (BIOVIA, 2021).

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde çalışmada incelenen piperazin (p) ve halojenli piperazin türevlerinin (1-fp, 1-cp, 1-bp, 1-cfp, 1-fbp, 1-bcp, 1,4-fp, 1,4-cp ve 1,4-bp) optimizasyon ve konformasyon analizleri, enerji, elektronik ve lineer olmayan optik özelliklerinin hesaplamaları sonucunda elde edilen bulgular değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, incelenen moleküler yapıların ilaç benzerlik özellikleri ve bu moleküllerin anti-kanser ve anti-tümör ilaçlar için kullanılan bir protein ile etkileşimleri hakkında detaylı tartışmalara yer verilmektedir.

5.1. Konformasyon Analizi

Çalışmanın bu bölümünde, ele alınan piperazin türevlerinin B3LYP/cc-pVDZ yöntemi kullanılarak yürütülen optimizasyon işlemleri sonucu elde edilen veriler ile konformasyon analizleri yürütülmektedir. Sandalye ve sandal formlarda bulunabilen piperazin molekülünün çeşitli ortamlarda en kararlı yapıları sandalye formundadır (Tripathi et al., 1996; Alver et al., 2007, SenGupta et al., 2014). Çalışmadaki incelemeler gaz, su ve benzen ortamlarında olmak üzere piperazin ve dokuz adet halojenli piperazin türevlerinin Kesim 2' de (Şekil 2.2) verilen sandalye konformasyonları üzerine (aa: aksiyel-aksiyel, ae: aksiyel-ekvatoryel, ea: ekvatoryel-aksiyel, ee: ekvatoryel-ekvatoryel) odaklanmıştır.

İncelenen moleküllerin gaz, benzen ve su ortamlarında, tercih ettiği konformasyon enerjilerinin birbirlerine göre kararlılıkları ve konformasyon tercih yüzdeliklerini veren mol kesirleri Çizelge 5.1' de verilmiştir. Piperazin molekülünün verileri incelendiğinde, olasılık olarak her ortamda aa, ae (ea) ve ee konformasyonlarında bulunabileceği görülmekte olup, gaz ortamında molekülün ee formu aa formundan 1,16 kcal/mol, ae ve ea formlarından ise 0,36 kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur. Konformasyonlar arasındaki bu enerji farklarına göre serbest piperazin molekülü gaz ortamı için % 8,34 oranla aa, % 32,38 oranla ae (ea) ve % 59,28 oranla ee formunu tercih etmektedir. Piperazin molekülü için sırasıyla apolar ve polar çözücü olarak seçilen benzen ve su ortamlarında da benzer eğilim görülmektedir. Benzen için yaklaşık % 55 ve su ortamında ise yaklaşık % 48 oranlarda piperazinin yine ee formunun en kararlı olduğu, molekülün en kararlı konformasyonunun ortamdaki bağımsız olduğu ve ortam

polarlaştıkça bu konformasyonun tercih olasılığının azaldığı görülmektedir.

Çizelge 5.1. İncelenen moleküllerin görelî kararlılık (kcal/mol) ve mol kesirleri (%)

Molekül	Görelî Kararlılık (kcal/mol)	Mol Kesri (%)	Görelî Kararlılık (kcal/mol)	Mol Kesri (%)	Görelî Kararlılık (kcal/mol)	Mol Kesri (%)
	Gaz		Benzen		Su	
p						
aa	1,16	8,34	0,93	11,46	0,60	17,23
ae (ea)	0,36	32,38	0,29	33,75	0,18	35,15
ee	-	59,28	-	54,79	-	47,62
1-fp						
aa	1,55	3,43	1,50	4,13	1,33	6,42
ae	0,78	12,60	0,96	10,36	1,27	7,04
ea	-	47,25	-	52,33	-	60,66
ee	0,15	36,72	0,27	33,18	0,50	25,88
1-cp						
aa	2,58	0,63	2,51	0,78	2,32	1,26
ae	1,79	2,36	1,93	2,06	2,20	1,53
ea	-	48,81	-	53,96	-	63,54
ee	0,01	48,20	0,13	43,20	0,38	33,67
1-bp						
aa	2,45	0,81	2,39	0,99	2,22	1,55
ae	1,73	2,75	1,87	2,39	2,15	1,75
ea	-	51,05	-	56,47	-	65,97
ee	0,07	45,39	0,20	40,15	0,45	30,73
1-cfp						
aa	0,98	10,63	1,04	10,16	1,08	10,04
ae	-	55,60	-	58,62	-	62,11
ea	1,20	7,30	1,18	7,97	1,16	8,75
ee	0,44	26,47	0,55	23,25	0,70	19,09
1-fbp						
aa	0,95	11,17	1,02	10,40	1,07	10,10
ae	-	55,37	-	58,46	-	61,88
ea	1,22	7,04	1,21	7,54	1,20	8,20
ee	0,44	26,42	0,54	23,60	0,67	19,82
1-bcp						
aa	2,02	2,37	1,97	2,44	1,86	2,72
ae	1,04	12,39	0,93	14,05	0,80	16,32
ea	0,97	13,94	0,87	15,65	0,74	18,07
ee	-	71,30	-	67,86	-	62,89
1,4-fp						
aa	-	54,67	-	51,64	-	48,44
ae (ea)	0,25	35,78	0,15	39,83	0,05	44,60
ee	1,03	9,55	1,07	8,53	1,15	6,96
1,4-cp						
aa	2,05	2,56	1,99	2,77	1,85	3,30
ae (ea)	0,99	15,30	0,88	17,82	0,75	21,38
ee	-	82,14	-	79,41	-	75,32
1,4-bp						
aa	1,99	2,88	1,96	2,96	1,87	3,30
ae (ea)	1,03	14,48	0,94	16,42	0,82	19,31
ee	-	82,64	-	80,62	-	77,39

Tek halojen atomu ile oluşturulan piperazin türevlerinin yapılarına bakıldığında, moleküllerin ea konformasyonunun ön plana çıktığı görülmüştür (Çizelge 5.1). 1-fp, 1-cp ve 1-bp molekülleri için her üç ortamda konformasyon tercihi oranları sırasıyla yaklaşık % 47 – % 61, % 49 – % 64 ve % 51 – % 66 aralıklarında değişmektedir. Bu üç molekül arasında en yüksek bulunma olasılığını (ea formunda) su ortamında 1-bp molekülü sergilemektedir. Piperazin (ee) molekülünün NH gruplarındaki bir H atomunun yerine bir halojen atomu olması, bu moleküllerin en kararlı konformasyonlarının ea formuna geçmesine neden olmuştur. Diğer yandan, bu moleküllerin en kararlı konformasyonunun ortamdaki bağımsız olduğu ve ortam polarlaştıkça bu konformasyonun tercih olasılığının yükseldiği görülmektedir.

Farklı halojen atomlar ile çift halojen katkılanan piperazin türevlerini incelendiğinde, 1-fbp ve 1-cfp molekülleri için ae ve 1-bcp molekülü için ee konformasyonlarının ön plana çıktığı görülmüştür (Çizelge 5.1). 1-fbp, 1-cfp ve 1-bcp molekülleri için her üç ortamda konformasyon tercihi oranları ise sırasıyla yaklaşık % 55 – % 62, % 56 – % 62 ve % 63 – % 71 oranları arasında değişmektedir. Piperazin molekülünün NH gruplarındaki iki H atomunun yerine farklı türden iki halojen atomu olması, moleküllerin en kararlı konformasyonlarının ae veya ee (1-bcp) formuna geçmesine neden olmuştur (piperazin: ee ve tek halojen atomlu piperazinler: ea). Benzer şekilde, bu moleküllerin en kararlı konformasyonlarının gaz, benzen ve su ortamında değişmediği ve ortamdaki bağımsız olduğu görülür. Diğer yandan, 1-fbp ve 1-cfp için ortam polarlaştıkça en kararlı ae konformasyonun tercih olasılığının yükselirken, 1-bcp molekülü içinse en kararlı ee formunun tercih oranının düştüğü görülmektedir. Sonuçlara göre 1-bcp molekülünün tipik olmayan davranış sergilediği söylenebilir.

Aynı halojen atomlar ile çift halojen katkılanan piperazin türevlerine bakıldığında ise 1,4-cp ve 1,4-bp molekülleri için ee ve 1,4-fp molekülü içinse aa konformasyonlarının ön plana çıktığı görülmüştür (Çizelge 5.1). 1,4-cp, 1,4-bp ve 1,4-fp molekülleri için her üç ortamda konformasyon tercihi oranları ise sırasıyla yaklaşık % 75 – % 82, % 77 – % 83 ve % 48 – % 55 oranları arasında

değişmektedir. Piperazin molekülünün NH gruplarındaki iki H atomunun yerine aynı türden iki halojen atomu olması, moleküllerin en kararlı konformasyonlarının ee veya aa (1,4-fp) formuna sahip olmasına sebep olmuştur (piperazin: ee, tek halojen atomlu piperazinler: ea ve farklı halojen atomlar ile çift halojen katkılanan piperazinler: ae veya ee). Benzer şekilde, bu moleküllerin de en kararlı konformasyonlarının gaz, benzen ve su ortamında değişmediği ve ortamdan bağımsız olduğu görülür. Bu üç molekül için de ortam polarlaştıkça en kararlı konformasyonun tercih olasılıkları düşmektedir. Bu sonuçlara göre 1,4-fp molekülünün en kararlı aa formu ile oldukça tipik olmayan davranış sergilediği söylenebilir.

Çalışmada ele alınan moleküllerin yürütülen konformasyon analizleri sonucunda her birinin en kararlı konformasyonu tespit edilmiştir (Ek 1). Bu aşamadan sonra yürütülen elektronik özellikler, lineer olmayan optik özellikler ve moleküler kenetleme gibi süreçlerde moleküler yapıların en kararlı formları ele alınmıştır.

5.2. Elektronik Özelliklerin İncelenmesi

Piperazin ve halojenli piperazin molekül yapılarının bant aralığı, kimyasal sertlik, Fermi enerjisi (veya kimyasal potansiyel) ve elektrofilik indeks gibi bazı elektronik (ya da reaktivite) özellikleri B3LYP/cc-pVDZ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Moleküler yapıların elektronik özelliklerin hesaplanmasında B3LYP yönteminin üstünlüğü bilinmekte ve yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (Zhao and Truhlar, 2008; Parlak and Alver, 2017, 2019; Özkan et al., 2019). Gaz, su ve benzen ortamlarında gerçekleştirilen hesaplamalar sırasıyla Çizelge 5.2–5.4’de verilmektedir. Çizelgelerde reaktive parametreleri olarak HOMO ve LUMO enerjileri ve bu enerjiler arasındaki farkı veren enerji bant aralığı (E_{bant}), kimyasal sertlik (η), elektrofilik indeks (ω) ve aynı zamanda elektronik kimyasal potansiyeli (μ) de ifade eden Fermi enerjisi (E_F) değerleri verilmektedir. Kimyasal sertlik ve elektrofilik indeks, moleküler yapıların kimyasal stabilitesi ve reaktivitesini tanımlarken, enerji bant aralığı bu sistemlerin kinetik stabilitesi ve reaktivitesinin bir göstergesi olmaktadır (Parlak and Alver, 2017). Elektronik duyarlılığı incelemek ve elektriksel iletkenlik ile enerji bant aralığını ilişkilendirmek için yaygın olarak kullanılan $\sigma \propto e^{-E_g/2kT}$ ifadesi (Peyghan et al., 2013) bu incelemede önemli veriler elde etmemizi sağlamaktadır.

Çizelge 5.2. Moleküler sistemlerin gaz ortamında elektronik özellikleri (eV)

Molekül	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{bant}	η	$E_F(\mu)$	ω
p [ee]	-5,913	1,472	7,385	3,693	-2,221	0,668
1-fp [ea]	-6,431	0,670	7,101	3,551	-2,881	1,169
1-cp [ea]	-6,343	-0,882	5,461	2,731	-3,613	2,390
1-bp [ea]	-6,276	-1,508	4,768	2,384	-3,892	3,177
1-cfp [ae]	-6,668	-1,038	5,630	2,815	-3,853	2,637
1-fbp [ae]	-6,570	-1,671	4,899	2,450	-4,121	3,466
1-bcp [ee]	-6,683	-1,712	4,971	2,486	-4,198	3,544
1,4-fp [aa]	-6,347	0,582	6,929	3,465	-2,883	1,199
1,4-cp [ee]	-6,756	-1,135	5,621	2,811	-3,946	2,770
1,4-bp [ee]	-6,638	-1,720	4,918	2,459	-4,179	3,551

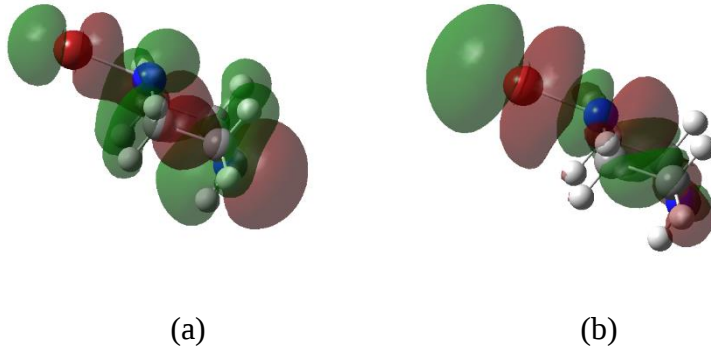
Piperazin molekülünün gaz fazında bant enerjisi 7,385 eV olarak hesaplanmıştır. En düşük bant aralığı 4,768 eV ile 1-bp [ea] molekülünde hesaplanmıştır. Bu değer en iyi elektriksel iletkenlik gösterir ve piperazin molekülünün iletkenliğinden % 35,44 oranında düşüktür. 1-fp [ea] ve 1,4-fp [aa] molekülleri ise yaklaşık 7 eV ile halojenli yapılar arasında piperazine en yakın bant enerjisine sahip molekülüdür. Halojenli piperazin moleküllerinin bant enerjilerine bakıldığında, tüm yapılarda piperazinin bant aralığına göre azalmalar görülmüştür. Reaktivite açısından piperazin molekülüne halojen atomlarının başlıca etkisi duyarlılığın yükselmesi ve dolayısıyla iletkenliğin artmasıdır. Benzer şekilde halojen atomlarla birlikte, reaktivite özelliklerinden kimyasal sertlik değerlerinde düşme ve elektrofilik indeks değerlerinde yükselme görülmektedir. Gaz fazındaki sonuçlara göre en düşük bant aralığı ve kimyasal sertlik 1-bp [ea] molekülüne, en yüksek elektrofilik indeks ise 1,4-bp [ee] molekülüne aittir. Yapıların tümünde halojen atomları ile birlikte % 30 - % 89 arasında daha negatif (yüksek) Fermi enerji düzeylerine kaymalar görülmüştür.

Çizelge 5.3. Moleküler sistemlerin su ortamında elektronik özellikleri (eV)

Molekül	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{bant}	η	$E_F(\mu)$	ω
p [ee]	-6,068	1,538	7,606	3,803	-2,265	0,674
1-fp [ea]	-6,393	0,566	6,959	3,480	-2,914	1,220
1-cp [ea]	-6,325	-1,118	5,207	2,604	-3,722	2,660
1-bp [ea]	-6,272	-1,693	4,579	2,290	-3,983	3,464
1-cfp [ae]	-6,745	-1,172	5,573	2,787	-3,959	2,812
1-fbp [ae]	-6,630	-1,755	4,875	2,438	-4,193	3,606
1-bcp [ee]	-6,733	-1,741	4,992	2,496	-4,237	3,596
1,4-fp [aa]	-6,389	0,470	6,859	3,430	-2,960	1,277
1,4-cp [ee]	-6,811	-1,190	5,621	2,811	-4,001	2,847
1,4-bp [ee]	-6,694	-1,748	4,946	2,473	-4,221	3,602

Piperazin molekülünün su fazında bant enerjisi 7,606 eV olarak hesaplanmıştır. Su ortamında gaz fazına göre piperazin molekülünün bant enerjisinde yaklaşık % 3 oranında artış görülmüştür. Halojenli piperazin moleküllerinin bant enerjileri piperazinin bant aralığına göre daha düşük değerlerde hesaplanmıştır. Halojenli yapılarda gaz ortamına göre de farklı oranlarda değişimler görüldüğü ve en yüksek değişimin % 4,65 ile 1-cp [ea] molekülü için gerçekleştiği bulunmuştur. Bu moleküler yapı su ortamının etkisi ile çok daha iletken hale gelmiştir. Fakat gaz ortamında olduğu gibi en yüksek reaktiviteyi ve iletkenliği gösteren yapı yine 1-bp [ea] (4,579 eV) olmuştur. Şekil 5.1’de örnek olarak su ortamında 1-bp [ea] molekülünün HOMO ve LUMO yoğunluk grafikleri gösterilmektedir. HOMO, hemen hemen tüm atomlarda, LUMO ise bazı H atomları haricinde hemen tüm atomlarda delokalizedir. 1-fp [ea] ve 1-bp [ea] molekülleri halojenli piperazin yapılar arasında gaz ortamındaki gibi sırasıyla en yüksek ve en düşük kimyasal sertlik değerlerini sahiptir.

1-fbp [ae] molekülünde görülen 3,606 eV’luk en yüksek elektrofilik indeks değeri Parr ve arkadaşlarının tanımı ile bu yapının iyi düzeyde elektron alıcısı olabileceğini belirtmektedir (Parr et al., 1999).



Şekil 5.1. 1-bp [ea] molekülünün HOMO (a) ve LUMO (b) gösterimleri

Çözücü etkisini başka bir açıdan görmek adına, moleküler yapıların benzen ortamında reaktivite özellikleri de incelenmiştir. Halojenli piperazin yapılar arasında 4,688 eV bağlanma enerjisi ile en iletken yapı, gaz ve su ortamlarında olduğu gibi yine 1-bp [ea] molekülü olmaktadır. Bu molekül su ortamında olduğundan daha az iletkenliğe sahiptir, ancak gaz ortamına nazaran daha iletkenidir. Benzen ortamında halojen katkılama ile kimyasal sertlik değerlerinde azalmalar meydana gelmiştir. 1-fp [ea] ve 1-bp [ea] molekülleri halojenli piperazin yapılar arasında sırasıyla en yüksek ve en düşük kimyasal sertlik değerlerini sahiptir. 1-fp [ea] molekülü benzen ortamında su ortamından daha yüksek kimyasal sertlik değeri sergilemektedir. Benzen ortamı için gaz fazında olduğu gibi flor atomunun, diğer halojenlere göre piperazin molekülünün elektrofilik indeksini en az etkilediği görülmektedir. Yaklaşık 3,56 eV ile en yüksek elektrofiliklik gösteren 1,4-bp [ee] molekülü gaz ortamındaki değerine yakın seyretmiştir.

Çizelge 5.4. Moleküler sistemlerin benzen ortamında elektronik özellikleri (eV)

Molekül	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{bant}	η	$E_F(\mu)$	ω
p [ee]	-5,970	1,509	7,479	3,740	-2,231	0,665
1-fp [ea]	-6,407	0,643	7,050	3,525	-2,882	1,178
1-cp [ea]	-6,328	-0,977	5,351	2,676	-3,653	2,493
1-bp [ea]	-6,269	-1,581	4,688	2,344	-3,925	3,286
1-cfp [ae]	-6,696	-1,090	5,606	2,803	-3,893	2,703
1-fbp [ae]	-6,584	-1,701	4,883	2,442	-4,143	3,514
1-bcp [ee]	-6,695	-1,719	4,976	2,488	-4,207	3,557
1,4-fp [aa]	-6,357	0,540	6,897	3,449	-2,909	1,227
1,4-cp [ee]	-6,770	-1,150	5,620	2,810	-3,960	2,790
1,4-bp [ee]	-6,653	-1,724	4,929	2,465	-4,189	3,559

5.3. Lineer Olmayan Optik Özelliklerin İncelenmesi

Dipol moment (μ), izotropik polarizabilite (α), anizotropik polarizabilite ($\Delta\alpha$) ve statik ilk hiperpolarizabilite (β) gibi lineer olmayan optik özellikler moleküler sistemlerin ortamdaki ışığa karşı tepkilerinden yola çıkarak yapıları ve doğası hakkında derinlemesine bilgi sağlamaktadır. Bu özellikler moleküler tasarım, lineer olmayan tepki ve hiperpolarizabilite arasındaki ilişkiler hakkında daha derin bilgi sahibi olmak ve özellikle yeni ve daha verimli ürünlerin keşfedilmesine yönelik çabaları desteklemek için önemlidir.

Piperazin ve halojenli piperazin türevlerinin gaz, su ve benzen ortamlarında hesaplanan lineer olmayan optik özelliklerin değerleri sırasıyla Çizelge 5.5 – 5.7’de verilmektedir. Hesaplanan ya da literatürden yararlanılan tüm değerler atomik birim olarak ele alınmıştır. Bu özellikler için kullanılan birimler izotropik ve anizotropik polarizabilite için $1 \text{ a.u.} = 0,1482 \times 10^{-24} \text{ e.s.u.}$ ve statik ilk hiperpolarizabilite için $1 \text{ a.u.} = 8,6393 \times 10^{-33} \text{ e.s.u.}$ olarak çevrilmektedir (Eryılmaz, 2018; Abbaz et al., 2019).

Dipol moment, dipol–dipol etkileşimlerinden yola çıkarak moleküller arası etkileşimleri incelemeye yarayan ve bağ yapısı hakkında bilgi sağlayan önemli bir özelliktir. Dipol moment değerinin yüksek olması, etkileşmelerin güçlü olduğunun kanıtı olarak görülebilir. Gaz ortamında yapılan hesaplamalarda en yüksek dipol moment değeri 1,942 D ile 1-fp [ea] molekülünde bulunmuştur. Takip eden en yüksek dipol moment değerli diğer yapılar tek halojen atomlu piperazinler iken, aynı halojen atomlar ile çift halojenli piperazinler ise en düşük dipol moment değerlerini almıştır. Dipol momentinin yüksek görüldüğü tek halojen atomlu piperazinler su ve benzen ortamlarında da benzer davranışlar sergilemiştir. Ayrıca dipol momentinin çözücünden etkilendiğini, su ve benzen ortamlarında gaz ortamına göre daha güçlü değerler gösterdiğine rastlanmıştır.

Literatüre göre bant enerjisi ile molekülün ilk hiperpolarizebilitesi arasında bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Çoğu çalışmada bant enerjisi değeri düştükçe moleküllerin ilk hiperpolarizabilite değerlerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (Thanthiriwatte and Nalin de Silva, 2002). Aksine, bazı çalışmalarda bu durumun her zaman geçerli olmayabileceği de ortaya konulmuştur (Liyanage, et al., 2003).

Çizelge 5.5. Piperazin türevlerinin gaz ortamında lineer olmayan optik özellikleri

Molekül	μ (Debye)	α (a.u.)	$\Delta\alpha$ (a.u.)	β (a.u.)	E_{bant} (eV)
p [ee]	0,001	58,449	11,727	0,061	7,385
1-fp [ea]	1,942	58,679	10,833	78,807	7,101
1-cp [ea]	1,853	69,515	26,059	159,052	5,461
1-bp [ea]	1,781	76,436	36,898	363,487	4,768
1-cfp [ae]	1,017	68,939	23,391	87,901	5,630
1-fbp [ae]	0,917	75,586	33,597	261,821	4,899
1-bcp [ee]	0,223	87,546	63,107	89,367	4,971
1,4-fp [aa]	0,001	57,232	10,273	0,124	6,929
1,4-cp [ee]	0,000	80,892	52,599	0,000	5,621
1,4-bp [ee]	0,000	94,387	74,301	0,002	4,918

Orantılı olmasa da yapıların bant enerjisindeki düşüş ve ilk hiperpolarizibilitedeki artış korelasyonu görülmektedir. En yüksek hiperpolarizibilite 1-bp [ea]'de 363,487 a.u. olarak hesaplanmıştır (Çizelge 5.5). Farklı halojen atomlar ile çift halojen katkılanan piperazinler için β değeri, tek halojen atomlu piperazinler gibi, yüksektir. Halojen atomu etkisi tek halojen atom katkılıandığında yüksek iken, aynı halojen atomlu çift katkılama ilk hiperpolarizibilite değerini oldukça düşürmüş ve sıfırlamıştır. En düşük ilk hiperpolarizibilite aynı halojen atomu ile çift klor atomunun moleküle katkılanması sonucu görülmüştür. Bu yapılar aynı zamanda sıfır dipol momentine sahip olup, bu etkinin yapının simetrik yerleşiminden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Molekülün geometrik yapısı simetrik olduğunda, polar kovalent bağların dipol momentleri birbirini götürür. Bu durumda, molekülün toplam dipol momenti sıfır olur (Gangemi, 1963). Benzer durum p [ee], 1,4-fp [aa] ve 1,4-bp [ee] moleküllerinde de görülmektedir. Ayrıca izotropik ve anizotropik polarizabilite değerlerine bakıldığında 1,4-bp [ee] en yüksek değerleri almıştır.

Çizelge 5.6. Piperazin türevlerinin su ortamında lineer olmayan optik özellikleri

Molekül	μ (Debye)	α (a.u.)	$\Delta\alpha$ (a.u.)	β (a.u.)	E_{bant} (eV)
p [ee]	0,001	74,888	11,217	0,104	7,606
1-fp [ea]	2,519	74,432	10,830	151,569	6,959
1-cp [ea]	2,539	90,143	34,069	493,396	5,207
1-bp [ea]	2,489	100,731	51,323	1137,605	4,579
1-cfp [ae]	1,416	88,305	28,637	262,716	5,573
1-fbp [ae]	1,271	98,022	43,483	691,644	4,875
1-bcp [ee]	0,283	113,759	81,009	203,601	4,992
1,4-fp [aa]	0,000	72,078	14,343	0,051	6,859
1,4-cp [ee]	0,000	104,298	66,744	0,002	5,621
1,4-bp [ee]	0,000	123,556	96,345	0,001	4,946

Su ortamında en yükek dipol momentli yapı yine 1-fp [ea] olup, gaz ortamıyla karşılaştırıldığında 0,577 D daha fazla olduğu görülmüştür. En yüksek hiperpolarizibilite yine 1-bp [ea] molekülünde olup, 1137,605 a.u. olarak hesaplanmış ve gaz ortamına göre 3 kattan fazla artış göstermiştir (Çizelge 5.6.). Benzer artışlar aynı halojen atomlar ile çift halojenli piperazinler hariç diğer moleküler yapılarda da belirgin şekilde görülmektedir. Ayrıca düşük bant aralığı & yüksek hiperpolarizibilite kapsamında bu durum devam etmektedir. 1,4-bp [ee] molekülünün polarizibilite değerlerindeki dominansı durumu aynı şekilde devam etmiş ve çözücü etkisiyle daha da yoğun hale geldiği görülmüştür. Yapı su ortamında da nötr halini bozmamıştır ve en düşük ilk hiperpolarizibilite değerini almıştır.

Çizelge 5.7. Moleküllerin benzen ortamında lineer olmayan optik özellikleri

Molekül	μ (Debye)	α (a.u.)	$\Delta\alpha$ (a.u.)	β (a.u.)	E_{bant} (eV)
p [ee]	0,001	65,117	12,454	0,072	7,479
1-fp [ea]	2,176	65,094	11,725	101,591	7,050
1-cp [ea]	2,126	77,888	30,334	267,898	5,351
1-bp [ea]	2,063	86,252	43,860	621,639	4,688
1-cfp [ae]	1,192	76,879	26,611	150,698	5,606
1-fbp [ae]	1,070	84,745	38,980	418,864	4,883
1-bcp [ee]	0,243	98,356	72,730	134,846	4,976
1,4-fp [aa]	0,000	63,281	11,854	0,013	6,897
1,4-cp [ee]	0,000	90,562	60,224	0,000	5,620
1,4-bp [ee]	0,000	106,397	85,927	0,003	4,929

Benzen ortamında hesaplanan linner olmayan optik özelliklerin değerleri genel olarak su ortamından daha düşük, ancak gaz ortamına göre daha yüksek seyretmektedir. Diğer ortamlarda olduğu gibi en yüksek dipol momenti değeri 1-fp [ea] yapısında hesaplanmıştır. En yüksek hiperpolarizibilite ise yine 1-bp [ea] molekülünde 621,639 a.u. olarak hesaplanmıştır (Çizelge 5.7). Diğer ortamlarda olduğu gibi benzen ortamında da 1,4-bp [ee] yapısının polarizibilite değerleri diğer yapılardan daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Ortam bu molekülün nötrlüğünü bozmamış ve sıfır dipol momentine sahip olmaya devam etmektedir.

5.4. İlaç Benzerlik Parametrelerinin İncelenmesi

Ele alınan piperazin moleküllerinin fizikokimyasal özellikleri ve ilaç benzerlik araştırmalarında yürütülmüştür. Fizikokimyasal özellikler analiz edilerek moleküler ağırlık (g/mol), moleküler kırılma, topolojik polar yüzey alanı ($\text{\AA}^2$), dönebilen bağ sayısı, ağır atomlar ve hidrojen bandı alıcısı ve donörleri gibi moleküler yapıların genel tanımı elde edilebilir (Daina et al., 2017; Al Wasidi et al., 2020). Bununla birlikte, bir molekülün yağ, lipit ve heksan gibi polar olmayan çözücüde çözünme kabiliyetini ifade eden lipofiliklik verileri de bu kapsamda incelenebilir. Moleküllerin fizikokimyasal ve lipofiliklik özellikleri Çizelge 5.8’ de verilmiştir.

İlaç benzerlik, bir molekülün biyoyararlanım açısından oral yolla kullanılabilecek bir ilaç haline gelme şansını niteliksel olarak değerlendirir. İlaç benzerliği, oral ilaç adayları olarak değerlendirilecek kadar gelişmiş bileşiklerin yapısal veya fizikokimyasal incelemelerinden elde edilmiştir (Martin, 2005; Daina et al., 2017). Yapıların biyoyararlanım radarı, ilaca benzerliğin daha önceden değerlendirilmesini mümkün kılar. Biyoyararlanım radarı altı fizikokimyasal özelliğe dayanır. Bunlar lipofiliklik (lipo; XLOGP3, -0,7 ile +5,0 arasında), boyut (size; 150 ve 500 g/mol arasında moleküler ağırlık), polarite (polar; 20 ve 130 $\text{\AA}^2$ arasındaki toplam polar yüzey alanı), çözünürlük (insolu; $-6 < \log S \text{ (ESOL)} < 0$), doygunluk (insatu; Csp³ fraksiyonu 0,25'ten az ve 1,00'den çok değil) ve esneklik (flex; dönebilen bağların sayısı 9'dan fazla değil) şeklindedir (Şekil 5.2).

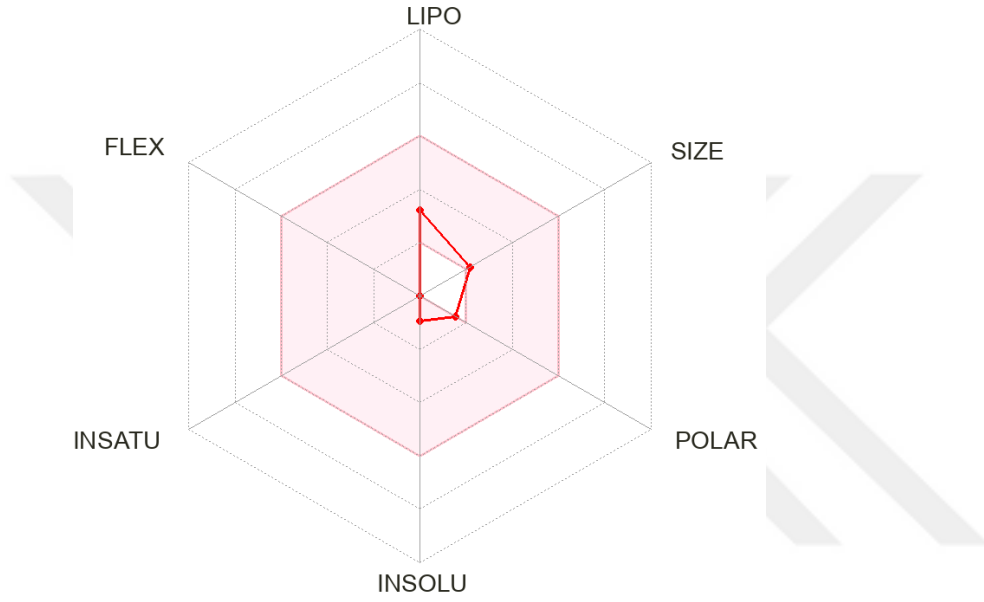
Çizelge 5.8. Moleküler yapılar için fizikokimyasal özellikler ve lipofiliklik.

Molekül / Özellikler	Moleküler ağırlık (g/mol)	Ağır atom sayısı	Aromatik ağır atom sayısı	Csp ³ kesri	Döndürülebilir bağların sayısı	H – bağı alıcı sayısı	H – bağı verici sayısı	Molar kırılgenlik	Topolojik kutupsal yüzey alanı ($\text{\AA}^2$)	Lipofiliklik		
										XLOGP3	WLOGP	MLOGP
p [ee]	86,14	6	0	1,00	0	2	2	32,66	24,06	-1,50	-1,58	-0,57
1-fp [ea]	104,13	7	0	1,00	0	3	1	32,81	15,27	-0,30	-0,57	-0,36
1-cp [ea]	120,58	7	0	1,00	0	2	1	37,55	15,27	-0,06	-0,72	-0,16
1-bp [ea]	165,03	7	0	1,00	0	2	1	40,63	15,27	0,11	-0,56	0,03
1-cfp [ae]	138,57	8	0	1,00	0	3	0	37,70	6,48	0,50	0,30	0,03
1-fbp [ae]	183,02	8	0	1,00	0	3	0	40,77	6,48	0,67	0,46	0,21
1-bcp [ee]	199,48	8	0	1,00	0	2	0	45,52	6,48	0,91	0,31	0,39
1,4-fp [aa]	122,12	8	0	1,00	0	4	0	32,95	6,48	0,25	0,45	-0,16
1,4-cp [ee]	155,03	8	0	1,00	0	2	0	42,44	6,48	0,74	0,15	0,21
1,4-bp [ee]	243,93	8	0	1,00	0	2	0	48,59	6,48	1,08	0,46	0,57

İncelenen piperazin türevlerinden 1-bp molekülünün bu altı fizikokimyasal özellik ile oluşturulan biyoyararlanım radarı örnek olarak Şekil 5.2’ de verilmiştir. Diğer moleküllere ait radarlar Ek-2’ de verilmektedir. Pembe alan bu radara dahil edilen özelliklerin en uygun aralıklarının sınırlarını ve kırmızı çizgi ise molekülün özelliklerini gösterir. Şekil 5.2’ de 1-bp molekülü için kırmızı çizgilerin tamamen pembe alan içinde olduğu görülür.

Biyoyararlanım radarını oluşturan altı fizikokimyasal özellikten biri olan lipofiliklik değeri serbest piperazin molekülü için (XLOGP3 = -1,50) referansın (-0,7 ile +5,0) altında kalmıştır. Ancak halojen atomu katkılanması sonucu oluşturulan moleküllerin tamamında bu değerler referans aralığında görülmüştür. En yüksek lipofiliklik gösteren yapı 1,4-bp olmuştur ve bu yapı diğer moleküllere göre ağır (243,93 g/mol), dolayısıyla molar kırılgenliği (48,59) daha büyüktür (Padron et al., 2002). Çift halojen atomu katkılanması tek halojen atomu

katkılanmasına nazaran polar yüzey alanının daha da azalmasına sebep olmuştur. Halojen atomlarının katkılanmasıyla moleküllerin suda çözünürlük ($-6 < \log S < 0$) değerlerinin tamamı negatif olarak hesaplanmıştır ve referans aralığındadır. Esneklik anlamında hiçbir molekülde dönebilen bağlara rastlanmamıştır. Buna karşın moleküllerin tamamında en üst referans düzeyinde ($0,25 < C_{sp^3} \text{ kesri} < 1,00$) doygunluk görülmüştür (Gee, 2017).



Şekil 5.2. 1-bp molekülünün biyoyararlanım radarı.

İlacın etkili olması için vücuttaki hedefine yeterli konsantrasyonda ulaşmalı ve beklenen biyolojik olayların gerçekleşmesi için yeterince uzun süre biyoaktif formda kalmalıdır. İlaç geliştirme, düşünülen bileşiklerin çok sayıda olduğu ancak fiziksel örneklerle erişimin sınırlı olduğu bir aşamada, keşif sürecinin daha erken aşamalarında adsorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılımın değerlendirilmesini içermektedir. Bu bağlamda, teorik modeller deneylere geçerli alternatifler oluşturur (Daina et al., 2017). Örneğin, bu çalışmada da kullanılan, SwissADME, içinde molekülün ilaç benzeri olarak tanımlandığı çeşitli özellik aralıklarına sahip beş farklı kural tabanlı filtreye erişim sağlayan bir yazılımdır. Bu filtreler genellikle tescilli kimyasal koleksiyonların kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan büyük ilaç şirketlerinin analizlerinden oluşur.

En yaygın uygulanan bu beş filtre, Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer) yöntemleridir (Daina et al., 2017, Daboe et al., 2023). Bu yöntemler aşağıdaki kuralları içermektedir. Lipinski: Moleküler ağırlık ≤ 500 , MLOGP (lipofilite) ≤ 4.15 , hidrojen bağı alıcıları ≤ 10 ve hidrojen bağı donörleri ≤ 5 kurallarını kapsar (Lipinski et al., 2001), Ghose: $160 \leq$ moleküler ağırlık ≤ 480 , $-0.4 \leq$ WLOGP (lipofilisite) ≤ 5.6 , $40 \leq$ molar kırılma ≤ 130 ve $20 \leq$ atom sayısı ≤ 70 kurallarını içerir (Ghose et al., 1999),

Veber Dönebilen bağı sayısını ≤ 10 ve toplam polar yüzey alanını ≤ 140 (Veber et al., 2002), Egan: WLOGP (Lipofilisite) ≤ 5.88 ve toplam polar yüzey alanını ≤ 131.6 kurallarından oluşur (Egan et al., 2000), Muegge: $200 \leq$ moleküler ağırlık ≤ 600 , $-2 \leq$ XLOGP3 (lipofillik) ≤ 5 , toplam polar yüzey alanı ≤ 150 , halka sayısı ≤ 7 , karbon sayısı > 4 , heteroatom sayısı > 1 , dönebilir bağların sayısı ≤ 15 , hidrojen bağı alıcıları ≤ 10 ve hidrojen bağı vericileri ≤ 5 (Muegge et al., 2001).

Biyoyararlanım ölçümleri, emilim verilerini elde etmenin bir yöntemidir. Biyoyararlanım yüksekse ($>80\%$), ilacın biyoyararlanımının emilimi yansıtabileceği varsayılabilir çünkü ilk geçiş metabolizmasının etkisi minimumdur ve emilen ilacın neredeyse tamamı sistemik dolaşıma ulaşabilir. Ancak, ilacın biyoyararlanımı düşükse emilimi olduğundan az gösterebilir çünkü emilen ilacın bir kısmı sistemik dolaşıma ulaşmayabilir.

Gastrointestinal sistemden emilimi takiben, ilaç hepatik portal ven yoluyla doğrudan karaciğere geçer ve burada sistemik dolaşıma ulaşmadan önce yoğun bir şekilde metabolize olabilir (Zhao et al., 2001). Basit bir tabirle biyoyararlanım skorlarını bilmek, ilacın kan dolaşımında değişime uğramadan aktifliğini koruyabilmesi ve bağırsaktaki hücre zarlarından kolay geçebilme yeteneğini ifade eder. Yukarıda bahsedilen beş filtre ve biyoyararlanım, moleküllerin ilaç adayı olup olmadığı hakkında kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır. Bu çalışmada incelenen piperazin ve türevlerine ait ilaç benzerlik parametreleri Çizelge 5.9'de verilmiştir.

Bu verilere göre incelenen piperazin türevlerinin tümü Lipinski'ye göre ilaç olabilme potansiyeline sahiptir. Benzer şekilde Veber ve Egan kurallarına göre de moleküller ilaç olabilir notu alırken, Ghose ve Muegge kurallarına göre ise bazı kural ihlalleri nedeniyle ilaç olamaz notu almıştır. Örnek olarak 1-fp Ghose

filtresine göre $160 \leq \text{moleküler ağırlık} \leq 480$ (moleküler ağırlığı 104,13 g/mol), $-0.4 \leq \text{WLOGP (lipofilisite)} \leq 5.6$ (WLOGP -0,57), $40 \leq \text{molar kırılma} \leq 130$ (32,81) ve $20 \leq \text{atom sayısı} \leq 70$ (16 atom) kurallarını sağlamamaktadır. Muegge filtresine göre ise $200 \leq \text{moleküler ağırlık} \leq 600$ ve karbon sayısı > 4 kurallarını uygun değildir (Çizelge 5.9).

Çizelge 5.9. İlaç Benzerlik Parametreleri

Yapı	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Biyoyararlanım Puanı
p	✓	X 4 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1-fp	✓	X 4 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1-cp	✓	X 4 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1-bp	✓	X 2 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1-cfp	✓	X 3 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1-fbp	✓	X 1 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1-bcp	✓	X 1 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1,4-fp	✓	X 3 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1,4-cp	✓	X 2 kural ihlali	✓	✓	X 2 kural ihlali	0,55
1,4-bp	✓	X 1 kural ihlali	✓	✓	X 1 kural ihlali	0,55

Yapıların tümünün biyoyararlanım puanları ise 0,55 olarak hesaplanmıştır. Bu puanın aynı kalmasındaki en büyük etkenin moleküllerin aynı atom sayısında ve benzer yapılarda olmalarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Filtreler dahilinde bakıldığında çalışılan yapıların ilaç olabileceği görülmektedir. Biyoyararlanım puanına bakıldığında ise bu moleküler yapıların kan dolaşımında değişmeden veya aktif formda ulaşma olasılığının % 55 olduğu söylenebilir. Ancak, bunun sadece bir tahmin ve gerçek biyoyararlanımın bireye ve diğer faktörlere bağlı olabileceğini de kabul etmek gereklidir.

5.5. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

İncelenen halojenli piperazin türevlerinin enzim etkileşimleri hakkında daha fazla fikir edinmek için tüm moleküllerin en kararlı konformasyonlarına ait

yapıları ele alınarak anti-kanser ve anti-tümör ilaçlar için kullanılan 4O2B tübülün enzimi ile moleküler kenetlemeler yapılmıştır. Protein (enzim, reseptör) – ligand (ilaç, molekül) etkileşimlerinin her biri için moleküler kenetleme işlemleri, belirlenen grid kutusu içinde, on farklı bağlanma pozisyonu seçilerek yürütülmüştür.

Etkileşimler için enerji aralıkları, en düşükten en yüksek enerjik konformasyona doğru olmak üzere şu şekilde hesaplanmıştır; p [ee] & 4O2B: -5,73 ile -5,24 kcal/mol, 1-fp [ea] & 4O2B: -5,46 ile -5,42 kcal/mol, 1-cp [ea] & 4O2B: -5,83 ile -5,52 kcal/mol, 1-bp [ea] & 4O2B: -5,99 ile -5,99 kcal/mol, 1-cfp [ae] & 4O2B: -4,88 ile -4,63 kcal/mol, 1-fbp [ae] & 4O2B: -4,74 ile -4,72 kcal/mol, 1-bcp [ee] & 4O2B: -5,38 ile -4,87 kcal/mol, 1,4-fp [aa] & 4O2B: -4,51 ile -3,79 kcal/mol, 1,4-cp [ee] & 4O2B: -5,12 ile -5,07 kcal/mol ve 1,4-bp [ee] & 4O2B: -5,57 ile -5,56 kcal/mol. Her etkileşim için en iyi konformasyon, en kararlı edilen moleküler kenetleme enerjisine ve kovalent olmayan bağlanma etkileşiminin varlığına göre seçilerek, serbest bağlanma enerjileri ve enerji bileşenleri Çizelge 5.10’da sunulmuştur.

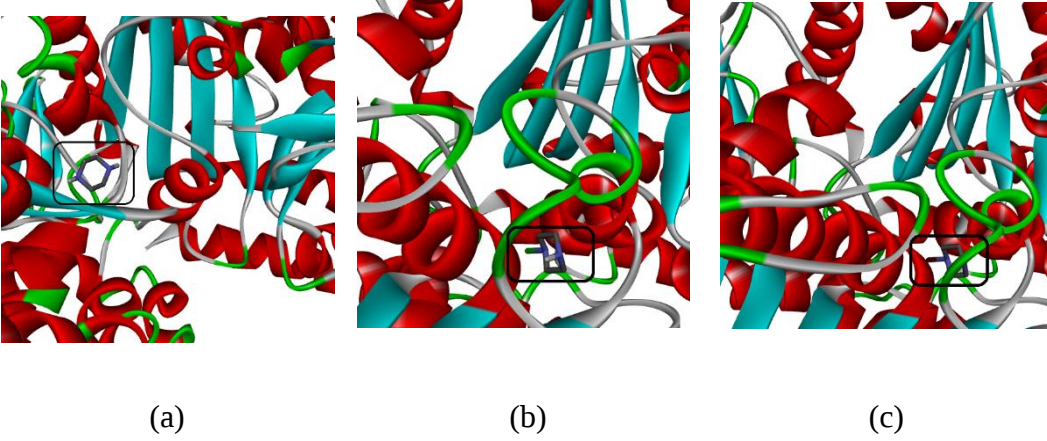
Çizelge 5.10. Protein-ligand etkileşimlerine ait enerji terimleri (kcal/mol).

Molekül	ΔG	$\frac{\Delta G_{vdW} + \Delta G_{Hbond} + \Delta G_{desolv}}{\Delta G_{desolv}}$	ΔG_{elec}	$\Delta G_{intermol}$	$\Delta G_{tot\ int}$	ΔG_{tor}	$\Delta G_{unbound}$
	Protein: 4O2B						
p [ee]	-5,73	-1,71	-4,02	-5,73	+0,00	+0,00	+0,00
1-fp [ea]	-5,46	-2,83	-2,64	-5,46	+0,00	+0,00	+0,00
1-cp [ea]	-5,83	-3,24	-2,59	-5,83	+0,00	+0,00	+0,00
1-bp [ea]	-5,99	-3,45	-2,55	-5,99	+0,00	+0,00	+0,00
1-cfp [ae]	-4,88	-4,75	-0,14	-4,88	+0,00	+0,00	+0,00
1-fbp [ae]	-4,74	-4,66	-0,08	-4,74	+0,00	+0,00	+0,00
1-bcp [ee]	-5,38	-5,32	-0,06	-5,38	+0,00	+0,00	+0,00
1,4-fp [aa]	-4,51	-4,24	-0,27	-4,51	+0,00	+0,00	+0,00
1,4-cp [ee]	-5,12	-5,05	-0,07	-5,12	+0,00	+0,00	+0,00
1,4-bp [ee]	-5,57	-5,49	-0,08	-5,57	+0,00	+0,00	+0,00

Burada, ΔG : serbest bağlanma enerjisi, $\Delta G_{intermol}$: moleküller arası enerji ($\Delta G_{vdW} + \Delta G_{Hbond} + \Delta G_{desolv} + \Delta G_{elec}$), ΔG_{tot} : toplam iç enerji, ΔG_{tor} : torsiyonel serbest enerji ve $\Delta G_{unbound}$ ise bağlı olmayan sistemin enerjisidir.

Çizelge 5.10'dan görüldüğü gibi, piperazin ve halojen türevlerinin 4O2B enzimine kenetlenmesinde en düşük serbest bağlanma enerji değerleri çizelgedeki sırasıyla -5,73, -5,46, -5,83, -5,99, -4,88, -4,74, -5,38, -4,51, -5,12 ve -5,57 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Görüldüğü gibi 1-cp [ea] (-5,83 kcal/mol) ve 1-bp [ea] (-5,99 kcal/mol) moleküllerinin 4O2B enzimine serbest bağlanma enerjileri değerleri, tek başına piperazin (-5,73 kcal/mol) molekülünden daha yüksektir. Değerler bu halojenli piperazin türevleri için daha güçlü bir etkileşimi işaret etmektedir. Üstelik en güçlü serbest bağlanma enerjisinin 1-bp [ea] & 4O2B etkileşiminde olduğu görülmektedir.

4O2B enziminin p [ee], 1-cp [ea] ve 1-bp [ea] ile moleküler kenetleme etkileşim görüntüleri Şekil 5.3' de verilmiştir. Piperazin molekülü, 4O2B enziminin aminoasit kalıntıları, Asp_{69A} ve Asp_{98A} ile etkileşir. Bu etkileşme sırasıyla 4,11 Å ve 4,98 Å' lik iki tane hidrojen bağı etkileşimi üzerinden olur (Şekil 5.4). Piperazin molekülünün Gly_{10A}, Val_{74A}, Glu_{71A}, Asn_{249B}, Lys_{254B}, Arg_{2B}, Leu_{70A}, Thr_{145A}, Ala_{99A} kalıntılarını içeren van der Waals etkileşimleri yoluyla da 4OB2' nin aktif bölgelerine bağlandığına dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, Şekil 5.4'de gösterildiği gibi carbon – hidrojen etkileşimi de (Gln_{11A}) gözlenmiştir.



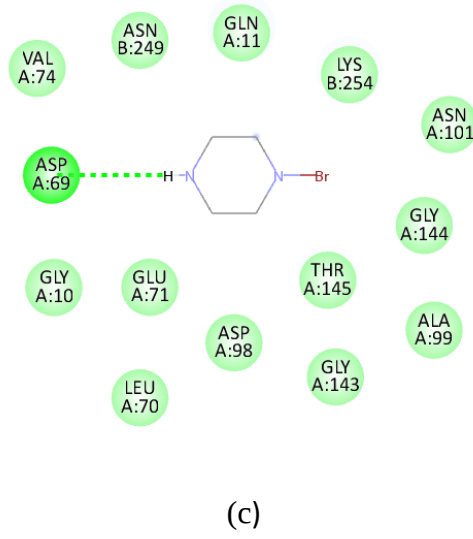
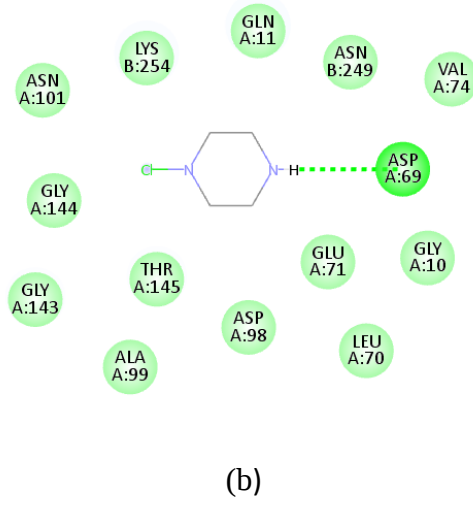
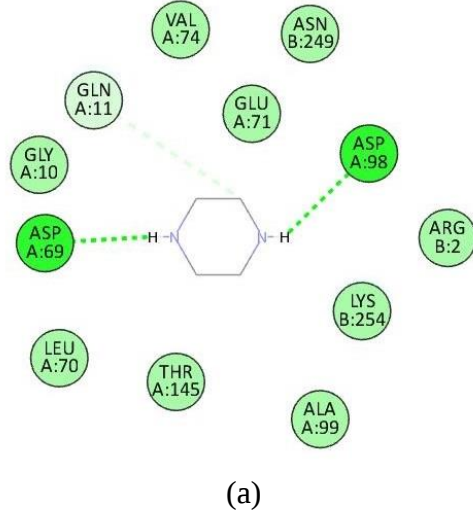
Şekil 5.3. 4O2B reseptörü ile p [ee] (a), 1-cp [ea] (b) ve 1-bp [ea] (c) moleküllerinin kenetleme etkileşim görüntüleri

4O2B reseptörüne yanaştırılan 1-cp [ea] molekülünün durumuna bakarsak, sonuçlar, piperazindeki N-H yapısının N-Cl'ye dönmesiyle, bir hidrojen bağı oluşumunun gözlenmesini, devam eden van der Waals etkileşimlerini ve artan

serbest bağlanma enerjisi ile bu molekülün enzimin temel kalıntılarıyla etkileşime girme yeteneğinin arttığını göstermiştir. 1-cp [ea] molekülünün N-H grubu ile oluşan hidrojen bağı etkileşimi için mesafe 4,22 Å şeklindedir (Şekil 5.4).

Bununla birlikte, Şekil 5.4'den 1-cp [ea] molekülünün Gly_{144A}, Gly_{143A}, Glu_{71A}, Asn_{101A}, Lys_{254B}, Gln_{11A}, Asn_{249B}, Val_{74A}, Gly_{10A}, Asp_{98A}, Leu_{70A}, Thr_{145A} ve Ala_{99A} ile van der Waals etkileşimleri içerdiği görülebilir.

Son olarak, 1-bp [ea] molekülünün 4O2B proteini ile kenetlenme sonuçlarına dönersek, benzer şekilde sonuçlar, piperazindeki N-H yapısının N-Br'ye dönmesiyle, bir hidrojen bağı gözlenmesini, artarak devam eden van der Waals etkileşimlerini ve yine artan serbest bağlanma enerjisi ile bu molekülün enzim ile etkileşime girme yeteneğinin arttığını göstermektedir. 1-bp [ea] molekülünün N-H grubu ile oluşan hidrojen bağı etkileşimi için mesafe 4,32 Å şeklindedir. Bununla birlikte, Şekil 5.4'den 1-bp [ea] molekülünün Gly_{144A}, Gly_{10A}, Glu_{71A}, Asn_{101A}, Lys_{254B}, Gln_{11A}, Asn_{249B}, Val_{74A}, Gly_{143A}, Asp_{98A}, Leu_{70A}, Thr_{145A} ve Ala_{99A} ile van der Waals etkileşimleri içerdiği görülebilir. Bundan dolayı, 1-cp [ea] ve 1-bp [ea] moleküllerinin, 4O2B hedefine kenetlenmiş piperazin molekülünden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuç, 1-cp [ea] ve 1-bp [ea] piperazin türevlerinin anti-kanser veya anti-tümör benzeri etkiyi artırabileceğini göstermektedir.



Şekil 5.4. 4O2B proteini ile p [ee] (a), 1-cp [ea] (b) ve 1-bp [ea] (c) molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde çok elektronlu sistemlerin yapısını incelemek, fiziksel, kimyasal veya biyolojik özelliklerini ortaya koymak için deneysel işlemlere göre zaman ve maliyet açısından etkili ve ucuz olan kuramsal yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada piperazin molekülünün sahip olduğu N atomlarının H atomları yerine aynı tür ya da farklı tür F, Cl veya Br gibi halojen atomları gelmesiyle oluşan en küçük atom sayılı tek veya çift halojen atomlu dokuz piperazin türevinin Schrödinger denklemleri YFT yöntemlerinden B3LYP ve cc-pVDZ baz seti kullanılarak gaz, benzen ve su ortamında çözülmüştür. Yapıların konformasyon analizleri, elektronik, optik ve ilaç özelliklerinde nasıl değişimler olduğu ve farmasötik çalışmaları için anti-kanser (anti-tümör) ilaçlar için kullanılan bir protein ile etkileşimleri incelenmiştir. Moleküller arasında kıyaslamalar yapılmış ve literatür bilgilerinden de faydalanılarak yeni ilaç keşiflerine katkı sağlayacak veriler ortaya konmuştur.

Konformasyon analizine genel olarak bakıldığında, incelenen moleküler sistemlerin konformasyon tercih oranlarına çözücü etkisi, konformasyon tercihi ise halojen atom etkilerinin olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Tüm moleküllerin en kararlı konformasyonlarının gaz, benzen ve su ortamında değişmediği ve konformasyon tercihinin çözücünden bağımsız olduğu görülür. Ortam değişimi sadece konformasyon tercih yüzdeliklerini değiştirmektedir. İncelenen moleküllerden 1-fp, 1-cp, 1-bp, 1-fbp ve 1-cfp için en kararlı konformasyonun tercih olasılığının ortam polarlaştıkça yükseldiği, p, 1-bcp, 1,4-cp, 1,4-bp ve 1,4-fp moleküllerinde ise en kararlı formların tercih oranının ortam polarlaştıkça azaldığı görülür. Moleküler yapıların en kararlı konformasyonları piperazin için ee, tek halojen atomlu piperazinler (1-fp, 1-cp, 1-bp) için ea, farklı halojen atomlar ile çift halojen katkılanan piperazinler için ae (1-fbp, 1-cfp) veya ee (1-bcp), aynı halojen atomlar ile çift halojen katkılanan piperazinler için ise ee (1,4-cp, 1,4-bp) veya aa (1,4-fp) olarak ortaya çıkmıştır. Yapıların en kararlı konformasyon tercihi halojen atom etkileri açık bir şekilde görülmektedir. Konformasyon üzerinde halojen etkileri açısından sonuçlara bakıldığında, 1-bcp ve 1,4-fp moleküllerinin farklı davranış sergilediği, özellikle 1,4-fp molekülünün aa konformasyonu ile oldukça tipik olmayan davranış gösterdiği bulunmuştur.

1,4-fp molekülündeki bu davranış flor kimyası açısından önemlidir (Parlak et al., 2014; Toorabally et al., 2017)

Elektronik özelliklere genel olarak bakıldığında, piperazin molekülünün halojen atomlarla katkılanması molekülü daha reaktif hale getirmektedir. Reaktivite parametrelerine çözücü ve halojen atom etkilerinin olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Tüm ortamlarda bant aralığındaki daralmalar, duyarlılığı arttırarak, moleküler yapıları daha iletken hale getirirken (1,4-cp hariç), elektrofilik indeks değerlerindeki yükselmeler elektron almaya daha istekli bir yapı olmalarını sağladığının göstergesidir. Tüm ortamlarda en düşük bant aralığı 1-bp molekülünde hesaplanmıştır. Bu kapsamda iletkenlik üzerinde halojen etkisi olduğu, fakat çözücü etkisinin olmadığı söylenebilir. Diğer yandan, aynı molekülün (1,4-cp hariç) su ortamında en iletken olduğunu, ortam polarlaştıkça iletkenliğin arttığını ve aynı molekül kapsamında çözücü etkisinin açık bir şekilde görüldüğünü söylemek gerekir. Bant enerjisi değerlerine bakıldığında en dikkat çeken moleküler yapı 1,4-cp'dir. Bu molekülün bant enerji aralığı ve iletkenliği ortamdaki bağımsızdır. Bant enerjisi kapsamında 1,4-cp molekülünün tipik olmayan davranış gösterdiği ortadadır.

Çözücü ve halojen atom etkisi, bant aralığına benzer eğilim göstererek, kimyasal sertlik değerlerinde azalmaya neden olmuştur. Tüm ortamlarda 1-fp ve 1-bp molekülleri halojenli piperazin yapıları arasında sırasıyla en yüksek ve en düşük kimyasal sertlik değerlerini sahiptir. Tüm ortamlarda 1-fp elektronik değişimlere karşı en yüksek direnci gösteren yapı olmuştur. Bu kapsamda kimyasal sertlik üzerinde halojen etkisi olduğu, fakat çözücü etkisinin olmadığı söylenebilir. Diğer yandan, aynı moleküllerin su ortamında en yumuşak olduğu, ortam polarlaştıkça sertliğin azaldığı ve aynı molekül kapsamında kimyasal sertlik için çözücü etkisi açık bir şekilde ortadadır.

Çözücü ve halojen atom, elektrofilik indeks değerlerinde yükselmeye sebep olmuştur. Tüm ortamlarda 1,4-bp (~1-bcp ve ~1-fbp) ve 1-fp (~1,4-fp) molekülleri halojenli piperazin yapıları arasında sırasıyla en yüksek ve en düşük elektrofilik indeks değerlerini sahiptir. Bu kapsamda elektrofilik özellik üzerinde halojen atom etkisi olduğu, fakat çözücü etkisinin olmadığı söylenebilir. Ayrıca, halojen flor atomunun, diğer halojenlere göre piperazin molekülünün elektrofilik indeksini en az etkilediği görülmektedir.

Diğer yandan, aynı moleküllerin su ortamında en yüksek elektrofilik indeks değerlerine sahip olduğu, ortam polarlaştıkça elektron alıcı yeteneğin arttığı ve aynı molekül kapsamında elektrofilik indeks için çözücü etkisinin olduğu açık bir şekilde görülmektedir.

Yüksek elektrofilik indeks değerlerine sahip moleküllerin aynı zamanda yüksek (daha negatif) Fermi enerjisi düzeylerinde olması ve düşük kimyasal sertliklere sahip olması elektron alıcı yeteneklerine pozitif yönde etki etmektedir. Tüm moleküler yapılarda halojen atomları ile birlikte daha negatif Fermi enerji düzeylerine kaymalar görülmüştür. Aynı moleküllerin ortam polarlaştıkça daha negatif Fermi düzeyine sahip olduğu ve bu nedenle aynı molekül kapsamında Fermi düzeyi için çözücü etkisinin olduğu açık bir şekilde görülmektedir.

Lineer olmayan optik özelliklere genel olarak bakıldığında, piperazin molekülünün halojen atomlarla katılanması molekülün bu özelliklerini değiştirmektedir. Dipol moment, izotropik polarizabilite, anizotropik polarizabilite ve statik ilk hiperpolarizabilite değerlerine çözücü ve halojen atom etkilerinin olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Bu özelliklerden dipol momente bakıldığında, genel olarak en yüksek dipol momenti değerleri tek halojen atomlu piperazin türevlerinde görülmüştür. 1-fp molekülü gaz ve benzen ortamlarında, 1-cp ise su ortamında en yüksek dipol momentine sahip olmuştur. Bu kapsamda dipol momenti üzerinde hem halojen hem çözücü etkisi olduğu açıktır. Üstelik su ortamında en yüksek değerlere ulaşıldığı görülmektedir.

Tüm ortamlarda izotropik ve anizotropik polarizabilite değerlerinin en yüksek olduğu yapı 1,4-bp molekülüdür. Bu kapsamda polarizabilite değerleri üzerinde halojen atom etkisi olduğu, fakat çözücü etkisinin olmadığı söylenebilir. Diğer yandan, aynı moleküllerin su ortamında en yüksek polarizabilite değerlerine sahip olduğu ve aynı molekül kapsamında polarizabilite özelliği için çözücü etkisinin olduğu da açık bir şekilde görülmektedir. Üstelik bu yüksek polarizabilite değerleri, dipol moment sıfır olan aynı halojen atomlu çift halojenli piperazinler için herhangi bir dış elektrik alana maruz bırakılması durumunda yüksek dipol momentine eğilim gösterebileceğini ifade etmektedir.

Tüm ortamlarda en yüksek hiperpolarizibilite değerleri 1-bp yapısında olup, literatürdeki düşük bant enerji aralığı & yüksek hiperpolarizibilite durumu gerçekleşmektedir.

Bu kapsamda hiperpolarizibilite değerleri üzerinde halojen atom etkisi olduğu, fakat çözücü etkisinin olmadığı söylenebilir. Halojen atomu etkisi tek halojen atom katkılандığında yüksek iken, aynı halojen atomlu çift halojenli piperazinlerde hiperpolarizibilite değeri oldukça düşmüş ve sıfırlamıştır. Diğer yandan, aynı moleküllerin su ortamında en yüksek hiperpolarizibilite değerlerine sahip olduğu ve aynı molekül kapsamında hiperpolarizibilite özelliği için çözücü etkisinin olduğu da açık bir şekilde görülmektedir.

İncelenen moleküllerin farmakolojik özelliklerini tahmin etmek ve geç aşama ilaç adayı başarısızlıklarını önlemek için çeşitli fizikokimyasal veriler elde edilmiştir. Biyoyararlanım radarını oluşturan altı fizikokimyasal özellikten biri olan lipofiliklik değerleri halojen atomu katkılanması sonucu oluşan tüm moleküller için referans aralığında görülmüştür. En yüksek lipofiliklik gösteren yapı 1,4-bp olup, bu yapı diğer moleküllere göre ağır, dolayısıyla molar kırılgenliği daha büyüktür. Çift halojen atomu katkılanması tek halojen atomu katkılanmasına nazaran polar yüzey alanının daha da azalmasına sebep olmuştur. Halojen atomlarının katkılanmasıyla moleküllerin suda çözünürlük değerlerinin tümü negatif olarak hesaplanmış ve referans aralığındadır. Esneklik anlamında moleküllerde dönebilen bağa rastlanmamıştır. Buna karşın moleküllerin tümünde en üst referans düzeyinde doymunluk görülmüştür.

Elde edilen ilaç benzerlik parametrelerine göre incelenen piperazin türevlerinin tümü Lipinski, Veber ve Egan filtrelerine göre ilaç olabilme potansiyeline sahiptir. Ghose ve Muegge yöntemlerine göre ise bazı kural ihlalleri nedeniyle ilaç olamaz olarak değerlendirilmiştir. İlaç benzerlik parametreleri incelendiğinde tüm moleküllerin biyoyararlanım puanının 0,55 olduğu görülmüştür. Bu sonuç moleküllerin aktif formda hedefe ulaşma olasılığının % 55 olduğunu ifade eder.

Ancak bunun sadece bir tahmin ve gerçek biyoyararlanımın bireye ve diğer faktörlere bağlı olabileceğini de kabul etmek gereklidir.

İncelenen halojenli piperazin türevlerinin enzim etkileşimleri hakkında daha fazla fikir edinmek için yapılan çalışma sonuçlarına bakıldığında, 1-cp ve 1-bp moleküllerinin 4O2B enzime serbest bağlanma enerjileri değerlerinin, piperazin molekülünün bu enzime bağlanma enerjisinden daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. En güçlü serbest bağlanma enerjisinin ise 1-bp & 4O2B etkileşiminde olduğu görülmüştür. Sonuçlar, 1-bp ve 1-cp moleküllerinin farmasötik özelliklerinin diğerlerinden önde olduğu ve anti-kanser veya anti-tümör benzeri etkiyi artırabileceğini göstermektedir.

Yukarıda özetlenen sonuçlara bakıldığında, halojen atomlarının ve çözücü ortamının piperazin molekülüne kimyasal, fiziksel veya farmasötik açıdan olumlu yönde etkiler sağladığı görülmektedir. Her inceleme alt başlığı için bazı moleküller ilgili alt başlıktaki özelliklere göre pozitif veya negatif anlamda veya tipik olmayan davranışlar ile ön plana çıkmaktadır. Tamamen teorik olarak elde edilen bu sonuçlar ilgili özelliklere göre yürütülecek deneysel çalışmalara yön vermek adına önemli olup, benzer alanlarda yapılacak teorik çalışmalara da rehberlik edecektir.

Öneri olarak bu çalışmada incelenen halojenli piperazin türevlerinin ilaç benzerliği ve fizikokimyasal özellikleri ile ilgili elde edilen verileri üzerinde daha detaylı araştırma yapılarak, farmakokinetik, fizikokimyasal ve medikal veriler kapsamlı şekilde ilerletilebilir. Benzer şekilde, moleküllerin anti-kanser dışında diğer farmasötik aktiviteleri de ilgili protein reseptörler ile detaylı şekilde incelenebilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Agu P.C., Afiukwa C.A., Orji O.U., Ezech E.M., Ofoke I.H., Ogbu C.O., Ugwuja E.I. and Aja P.M., 2023, Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management, *Sci. Rep.*, 13, 13398 p.

Ahmadi A., Khalili M., Nafarie A., Yazdani A., and Nahri-Niknafs B., 2012, Synthesis and anti-inflammatory effects of new piperazine and ethanolamine derivatives of H1-antihistaminic drugs, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 12(12), 1282-1292 p.

Almeida T.G. and Kurten T., 2022, Atmospheric Oxidation of Imine Derivative of Piperazine Initiated by OH Radical, *ACS Earth and Space Chemistry*, 6(10), 2453-2464 p.

Alver Ö., Bilge M., Atar N., Parlak C. and Şenyel M., 2017, Interaction mechanisms and structural properties of MC19 (M = Si and Al) fullerenes with chlorophenylpiperazine isomers, *Journal of Molecular Liquids*, 231, 202–205 p.

Alver Ö., Parlak C. and Şenyel M., 2007, FT-IR and NMR investigation of 1-phenylpiperazine: A combined experimental and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(3-4), 793-801 p.

Aydın S., Beis R. ve Can O.D., 2003, Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2- nitrophenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: evidence for the importance of the 2(ostitutedphenyl) group, *Pharmazie*, 58, 405-408 p.

Bağlayan Ö., Parlak C, Dikmen G, Alver Ö., 2023, The quest of the most stable structure of a carboxyfullerene and its drug delivery limits: A DFT and QTAIM approach, *Comput. Theor. Chem.*, 1221: 114036 p.

Bartolotti L.J. and Flurchick K., 1996, An Introduction to Density Functional Theory, *Rev. Comp. Chem.*, 7, 187-216 p.

Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N. and Bourne P.E., 2000, The Protein Data Bank, *Nucleic Acids Research*, 28, 235-242 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Bernardi F., Bottoni A. and Garavelli, M., 2002, Exploring Organic Chemistry with DFT: Radical, Organo-metallic, and Bio-organic Applications, *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 21(2), 128-148 p.

Biharee A., Yadav A., Jangid K., Singh Y., Kulkarni S., Sawant D.M., Kumar P., Thareja S. and Jain A.K., 2023, Flavonoids as promising anticancer agents: an in silico investigation of ADMET, binding affinity by molecular docking and molecular dynamics simulations, *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 41(16), 7835–7846 p.

BIOVIA, 2021, Discovery Studio Visualizer Software, Version 21.1.0, San Diego.

Brandwene D., 2005, Piperazine, *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*, Elsevier, 440-442 p.

Brito A.F., Moreira L.K., Menegatti R. and Costa E.A., 2019, Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools, *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 33, 1, 13-24 p.

Budavari S., 1989. The Merck Index. 11th ed. Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey.

Carlson R.O., 2008, New tubulin targeting agents currently in clinical development, *Expet Opin. Invest. Drugs.*, 17, 707–722 p.

Celik S., Akyuz S. and Ozel A.E., 2023, Structural and vibrational investigations and molecular docking studies of a vinca alkaloid, vinorelbine, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41,19, 9666–9685p.

Chae E., Yi H., Choi Y., Cho H., Lee K., Moon H., 2012, Synthesis and pharmacological evaluation of carbamic acid 1-phenyl-3-(4-phenyl-piperazine-1-yl)-propyl ester derivatives as new analgesic agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22-7, 2434-2439 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cramer J.C., 2004, Essential of computational chemistry: theories and models, Second edition, John Wiley & Sons, Ltd., 266-267 p.

Daboe M., Parlak C., Direm A., Alver Ö. and Ramasami P., 2023, Interaction between escitalopram and ibuprofen or paracetamol: DFT and molecular docking on the drug–drug interactions. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(2), 672–686 p.

Daina A., Michielin O. and Zoete V., 2017, SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Scientific Reports*, 7, 42717.

Dennington, R.D., Keith, T.A., Millam, J.M., 2008, GaussView 5.0.8, Gaussian Inc.

Dou D., He G., Mandadapu S. R., Aravapalli S., Kim Y., Chang K. O., Groutas W. C., 2012, Inhibition of noroviruses by piperazine derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 377–379 p.

Egan W.J., Merz Jr. K.M. and Baldwin J.J., 2000, Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics, *J. Med. Chem.*, 43, 3867-3877 p.

Ergürhan O., Parlak C., Alver Ö., and Şenyel M., 2018, Conformational and electronic properties of hydroquinone adsorption on C60 fullerenes: Doping atom, solvent and basis set effects, *Journal of Molecular Structure*, 1167, 227-231 p.

Fock V., 1930, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems, *Zeitschrift für Physik*, 61, 126-148 p.

Foresman J.B. and Frisch A., 1996, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods 2nd ed., Gaussian, Inc., Pittsburg PA.

Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M. A., Cheeseman J.R. and Nakatsuji H., 2009, Uranyl extraction by N, N-dialkylamide ligands studied by static and dynamic DFT simulations, In Gaussian 09, Gaussian Inc Wallingford.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Galdino P.M., de Oliveira D.R., Florentino I.F., Fajemiroye J.O., Valadares M.C., de Moura S.S., and Menegatti R., 2015, Involvement of the monoamine system in antidepressant-like properties of 4-(1-phenyl-1h-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester, *Life sciences*, 143, 187-193 p.

Gangemi F.A., 1963, Effect of Isotopic Substitution on the Dipole Moment of Molecules of Symmetrical Configuration, *The Journal of Chemical Physics*, 39, 3490-3496 p.

Gee T.S., 2017, Incorporating molecular flexibility and conformational variability into crystal structure prediction, Doctoral dissertation, University of Southampton.

Giannozzi P., 2010, Metodi numerici in struttura elettronica, Lecture Notes.

Ghose A.K., Viswanadhan V.N. and Wendoloski J.J., 1999, A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases, *J. Comb. Chem.*, 1, 55-68 p.

Guggilapu S.D., Guntuku L., Reddy T.S., Nagarsenkar A., Sigalapalli D.K., Naidu V.G., Bhargava S.K., Bathini N.B., 2017, Synthesis of thiazole linked indolyl-3- glyoxylamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 83–95 p.

Güneş E., Parlak C. and Şenyel M., 2017, DFT/TDDFT investigation on the electronic structures and spectral characteristics of C₅H₃XOS (X = H, F, Cl or Br), *J. Struct. Chem.*, 58, 684–693 p.

Haken H., and Wolf H.C., 2000, Atom ve Kuantum Fiziği, çeviri: Okur, İ., Değişim yayınları, 345-350 p.

Hatnapure G.D., Keche A.P., Rodge A.H., Birajdar S.S., Tale R.H., and Kamble V.M., 2012, Synthesis and biological evaluation of novel piperazine derivatives of flavone as potent anti-inflammatory and antimicrobial agent, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(20), 6385-6390 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Hohenberg P. and Kohn W., 1964, Inhomogeneous electron gas, *Physical Review*, 136, 864–871 p.

Jain A., Chaudhary J., Khaira H., Chopra B., Dhingra A., 2021, Piperazine: a promising scaffold with analgesic and anti-inflammatory potential, *Drug Res.*, 71, 62–72 p.

Jensen, F., 1999, Introduction to Computational Chemistry, John Wiley & Sons Ltd., 26-38 p.

Jiang D.H. and Huang M., 2012, Design and synthesis of thieno[3,2-d] pyrimidine derivatives containing a piperazine unit as anticancer agents, *Chem. Reag.*, 34, 797–799 p.

Jordan M.A., Wilson L., 2004, Microtubules as a target for anticancer drugs, *Nat. Rev. Cancer*, 4, 253–265 p.

Kędzierska E., Fiorin, F., Gibuła E., Corvino A., Giordano F., Herbet M. and Kotlińska J.H., 2019, Anxiolytic - like effects of the new arylpiperazine derivatives containing isonicotinic and picolinic nuclei: behavioral and biochemical studies, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 33(3), 254-266 p.

Kenawi I.M., Kamel A.H. and Hilal, R.H., 2008, BSSE effects on the static dipole polarizability and first dipole hyperpolarizability of diclofenac sodium, *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 851, 46-53 p.

Kimura M., Masuda T., Yamada K., Kawakatsu N., Kubota N., Mitani M., Kishii K., Inazu M., Kiuchi Y., Oguchi K., and Namiki T., 2004, Antioxidative activities of novel diphenylalkyl piperazine derivatives with high affinities for the dopamine transporter, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14-16, 4287-90 p.

Koch W. and Holthausen M.C., 2001, A Chemist's Guide to Density Functional Theory, Wiley–VCH Verlag GmbH, Germany, 293 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kohanoff J., 2006, Electronic Structure Calculations for Solids and Molecules: Theory and Computational Methods. Cambridge: Cambridge University Press.

Lancashire R.J., 2023, Group 17: Physical Properties of the Halogens, *The Libretexts Libraries*, CC BY-NC-SA 4.0

Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., 2001, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3–26 p.

Lu T. and Chen F., 2012, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *Journal of computational chemistry*, 33(5), 580-592 p.

Martin R.M., 2004, Electronic Structure: Basic Theory and Methods, Cambridge University Press, Cambridge, U.K.

Martin Y. C., 2005, A Bioavailability Score, *J. Med. Chem.*, 48, 3164–3170 p.

Matheson G.K., Gage-White D., White G., Guthrie D., Rhoades J., Dixon V., 1989, The effects of gepirone and 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine on levels of corticosterone in rat plasma, *Neuropharmacology*, 28-4, 329-334 p.

Mirzaei S., Hadizadeh F., Eisvand F., Mosaffa F., Ghodsi R., 2020, Synthesis, structure-activity relationship and molecular docking studies of novel quinoline-chalcone hybrids as potential anticancer agents and tubulin inhibitors, *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127310 p.

Molina López A.M., Moyano Salvago M.R., 2014, Piperazine, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), *Academic Press*, Pages 955-957 p.

Moreira L.K., de Brito A.F., Fontana C., de Carvalho F.S., Sanz G., Vaz B.G. and Costa E.A., 2020, Neuropharmacological assessment in mice and molecular docking of piperazine derivative LQFM212, *Behavioural Brain Research*, 394, 112827 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S. and Olson A.J., 2009, Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.*, 16, 2785-2791 p.

Muegge I., Heald S.L. and Brittelli D., 2001, Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter, *J. Med. Chem.*, 44, 12, 1841-1846 p.

Orio M., Pantazis D.A. and Neese, F., 2009, Density functional theory, *Photosynthesis research*, 102, 443–453 p.

Özkan E., Bilge M., Bilge D., Alver Ö., Parlak C., Şenyel M. and Ramasami P., 2019, Sensor application of doped C₆₀ fullerenes in detection of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine as an alternative to ecstasy, *Main Group Metal Chemistry*, 42(1), 23–27 p.

Padrón J.A., Carrasco R. and Pellón R.F., 2002, Molecular descriptor based on a molar refractivity partition using Randic-type graph-theoretical invariant. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 5(3), 258-266 p.

Palaska E., Ünlü S., Erdoğan H., Şafak C., Gümüşel B., Sunal R., 1993, 1-(3-Methyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-(4-substituted piperazine-1-yl) ethanones and ethanols: analgesic and antiinflammatory activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 28-12, 963-967 p.

Parlak C., Alver Ö., Bağlayan Ö., 2021, Quantum mechanical simulation of molnupiravir drug interaction with Si-doped C₆₀ fullerene, *Comput. Theor. Chem.*, 1202: 113336 p.

Parlak C., Alver Ö. and Ramasami P., 2016, Conformational Interaction mechanisms and structural properties of B-, Si-doped C₆₀ fullerenes with 1-formylpiperazine, *Main Group Metal Chemistry*, 39, 145–150 p.

Parlak C., Atan B.S., Rhyman L. and Ramasami P., 2022, Structural and spectroscopic properties of 3-halogenobenzaldehydes: DFT and TDDFT simulations. *Physical Sciences Reviews*, 7(6), 665-678 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Parlak C., Kumar C.S.C., Fun H.K., Keşan G., Rhyman L., Ramasami P., Chandraju S. and Quah C.K., 2014, 4-Chloro-3-fluorobenzaldehyde: Experimental (XRD, FT-IR and Raman) and DFT studies, *Journal of Fluorine Chemistry*, 63, 7-15 p.

Parr R.G. and Yang W., 1989, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, Oxford, New York, USA, IX+333 p.

Parr R.G., Szentpály L.V. and Liu S., 1999, Electrophilicity index, *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924 p.

Patel R.V., Mistry B., Syed R., Rathi A.K., Lee Y.J., Sung J.S., Shinf H.S. and Keum Y.S., 2016, Chrysin-piperazine conjugates as antioxidant and anticancer agents, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 88, 166–177 p.

Pelaez R., 2019, Antitubulin sulfonamides: the successful combination of an established drug class and a multifaceted target, *Med. Res. Rev.*, 39, 775–830 p.

Prota A.E., Danel F., Bachmann F., Bargsten K., Buey R.M., Pohlmann J., Reinelt S., Lane H. and Steinmetz M.O., 2014, The novel microtubule-destabilizing drug BAL27862 binds to the colchicine site of tubulin with distinct effects on microtubule organization. *J. Mol. Biol.*, 426, 8, 1848-1860 p.

Pytko K., Rapacz A., Zygmunt M., Olczyk A., Waszkielewicz A., Sapa, J. and Filipek B., 2015, Antidepressant-like activity of a new piperazine derivative of xanthone in the forced swim test in mice: The involvement of serotonergic system, *Pharmacological Reports*, 67(1), 160-165 p.

Raugei S., Gervasio F.L. and Carloni P., 2006, DFT modeling of biological systems, *physica status solidi (b)*, 243(11), 2500-2515 p.

Richter S., Parolin C., Palumbo M., and Palù G., 2004, Antiviral properties of quinolone-based drugs, *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 4(2), 111-116 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Sallem W., Serradji N., Dereuddre-Bosquet N., Dive G., Clayette P., Heymans F., 2006, Structure–activity relationships in platelet-activating factor. Part 14: Synthesis and biological evaluation of piperazine derivatives with dual anti-PAF and anti-HIV-1 activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14-23, 7999-8013 p.

SenGupta S., Maiti N., Chadha R. Kapoor S., 2014, Probing of different conformations of piperazine using Raman spectroscopy, *Chemical Physics*, 436–437, 55-62 p.

Shobeiri N., Rashedi M., Mosaffa F., Zarghi A., Ghandadi M., Ghasemi A., Ghodsi R., 2016, Synthesis and biological evaluation of quinoline analogues of flavones as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 114, 14–23 p.

Sholl S.D. and Steckel A.J., 2009, Density Functional Theory – A Practical Introduction, A John Wiley & Sons, Inc., Publication 1-14 p.

da Silva D.M., Sanz G., Vaz B.G., de Carvalho F.S., Lião L.M., de Oliveira D.R. and Menegatti R., 2018, Tert-butyl 4-((1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) methyl) piperazine-1-carboxylate (LQFM104)—new piperazine derivative with anxiolytic and antidepressant-like effects: putative role of serotonergic system, *Biomedicine & pharmacotherapy*, 103, 546-552 p.

Slater J.C., 1951, A simplification of the Hartree-Fock method, *Physical review*, 81(3), 385 p.

Springborg M., 1997, Density Functional Methods in Chemistry and Materials Science, John Wiley and Sons.

Stephanie A., Rochelle F. and Rochelle G., 2011, Thermal degradation of piperazine and its structural analogs. *Energy Procedia*, 4, 43-50 p.

Straub J.O., Le Roux J. and Tedoldi D., 2023, Halogenation of Pharmaceuticals Is an Impediment to Ready Biodegradability, *Water*, 15, 2430 p.

Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q., 2015, Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis, *Mol. Cancer*, 14, 48 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Tanaka K., Akiniwa Y., Ito T., and Inoue K., 1999, Elastic constants and X-ray stress measurement of cubic thin films with fiber texture, *JSME International Journal Series A Solid Mechanics and Material Engineering*, 42(2), 224-234 p.

Teller E., 1962, On the stability of molecules in the Thomas-Fermi theory, *Reviews of Modern Physics*, 34(4), 627 p.

Tomasi J., Mennucci B. and Cammi R., 2005, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chemical Reviews*, 105 (8), 2999-3093 p.

Toorabally N., Rhyman L., Alswaidan I. A., Parlak C., Elzagheid M. I., Uahengo V., Somanah R. and Ramasami P., 2017, Structural and spectroscopic parameters of CnF_2^+ (n= 1–5): Insights using MP2/CBS method. *Journal of Fluorine Chemistry*, 200, 96-101 p.

Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.Y., Smith B.R., Ward K.W. and Kopple K.D., 2002, Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates, *J. Med. Chem.*, 45, 2615-2623 p.

Vicente-Blazquez A., Gonzalez M., Alvarez R., del Mazo S., Medarde M.,

Walayat K., Mohsin N.A., Aslam S. and Ahmad M., 2019, An insight into the therapeutic potential of piperazine-based anticancer agents, *Turkish Journal of Chemistry*, 43: 1 – 23 p.

Waszkielewicz A.M., Pytka K., Rapacz A., Welna E., Jarzyna M., Satała G. and Marona H., 2015, Synthesis and evaluation of antidepressant - like activity of some 4 - substituted 1 - (2 - methoxyphenyl) piperazine derivatives, *Chemical Biology & Drug Design*, 85(3), 326-335 p.

Wigner E., 1932, On the quantum correction for thermodynamic equilibrium, *Physical review*, 40(5), 749 p.

Wilson A.K., Tanja V.M. and Dunning Jr. T.H., 1996, Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. VI. Sextuple zeta correlation consistent basis sets for boron through neon, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 388, 339 – 349 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Wu Q., Wang Z. C., Wei X., Xue W., 2014, Synthesis and antibacterial activities of 1-substituted-4-[5-(4-substitutedphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonyl] piperazine derivatives, *Chin. J. Synth. Chem.*, 22, 429–434 p.

Yousef T.A., Alhamzani A.G., Abou-Krishna M.M., Kanthimathi G., Raghu M.S., Kumar K.Y., Prashanth M.K. and Jeon B.H., 2023, Synthesis, molecular docking study and anticancer activity of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential tubulin inhibitors, *Heliyon*, 9(2), 13460 p.

Yu Z., Wang R., Xu L., Xie S., Dong J., and Jing Y., 2011, β -Elemene piperazine derivatives induce apoptosis in human leukemia cells through downregulation of c-FLIP and generation of ROS, *PloS one*, 6(1), 15843 p.

Zhao Y.H., Le J., Abraham M.H., Hersey A., Eddershaw P.J., Luscombe C.H., Boutina D., Beck G., Sherborne B., Cooper I., Platts J.A., 2001, Evaluation of Human Intestinal Absorption Data and Subsequent Derivation of a Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) with Abraham Descriptors, *American Pharmaceutical Association J Pharm Sci.*, 90, 749-784 p.

Zhou Z. and Parr R.G., 1990, Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution, *Journal of the American Chemical Society*, 112(15), 5720-5724 p.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez çalışması aşamasında her daim yol gösterici olan, bilgi birikimini ve desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum kıymetli danışmanım Prof. Dr. Cemal PARLAK’a sonsuz teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince hesaplamalar ve tez ile ilgili makale yayım aşamasında desteğini gönülden hissettiğim Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özgür ALVER’e ve moleküler kenetleme simülasyonları sürecindeki katkılarından dolayı Yakup Can NAZLIGÜL’e teşekkür ederim. Çalışma süresince yüksek başarılı hesaplama kümesi imkanlarından istifade ettiğim Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı’na teşekkürü bir borç bilirim. Eğitim hayatım boyunca desteklerini eksik etmeyen, bana olan güvenlerini hiç kaybetmeyen değerli aileme teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca hayatımın her alanında aldığım kararlarda beni yalnız bırakmayan, varlığıyla cesaretlendiren, çalışmalarım aşamasında sonsuz sevgi ve anlayışla daima destek olan sevgili eşim Shohrat OVEZOV’a şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

20/08/2024

İmzası

Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV

Uyruk: T.C.

EĞİTİM VE ÖĞRETİM

Lisans: Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü

Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Genel Fizik Anabilim Dalı (2021 – 2024)

Danışman: Prof. Dr. Cemal PARLAK

Tez Başlığı: Bazı Halojenli Piperazinlerin Lineer Olmayan Optik Özelliklerinin ve İlaç Benzerlik Parametrelerinin Teorik Olarak İncelenmesi

BECERİLER VE YETENEKLER

Yabancı Dil: İngilizce

Bilgisayar: Fortran, MatLab, Mathematica, Gaussian, Linux

Sertifakalar: Pedagojik Formasyon (2017), Temel Elektronik (2019), Robotik Programlama (2019), Arduino ile Mikrodenetleyiciler (2019), Laboratuvar Güvenliği, Tehlikeli Atık ve Sıfır Atık Uygulamaları Eğitimi (2021), Finansal Okuryazarlık Eğitimi (2021), KBRN Farkındalık Eğitimi (2022), Genel İş Sağlığı ve Güvenliği (2022)

YAYINLAR

1. Fulden DEMİRCİOĞLU OVEZOV, Cemal PARLAK, Özgür ALVER, Investigation of Structural and Reactivity Properties of Some Halogenated Piperazines, Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology B- Theoretical Sciences, 12(1) (2024) 1 - 6, DOI: 10.20290/estubtdb.1315254

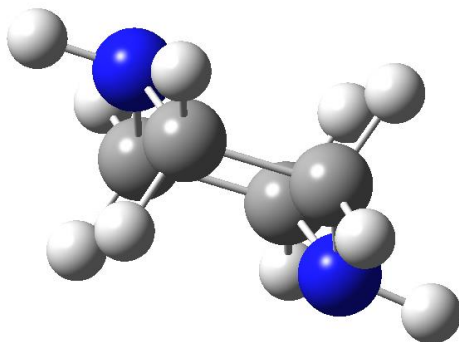
EKLER

Ek 1 Piperazin ve halojenli piperazin türevlerinin en kararlı konformasyonlarına ait optimize moleküler yapıları

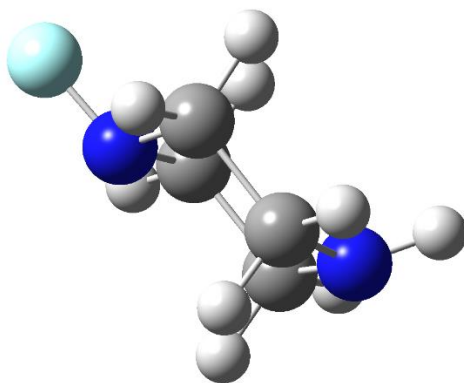
Ek 2 Piperazin ve halojenli piperazin türevlerinin biyoyararlanım radarları



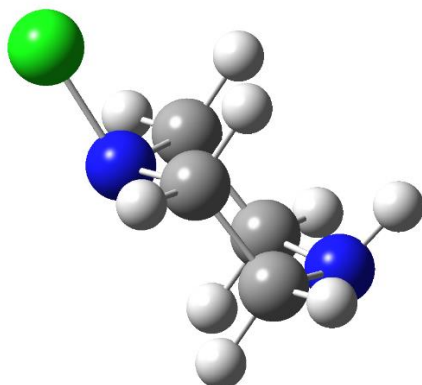
Ek 1



C₄H₁₀N₂: Piperazin

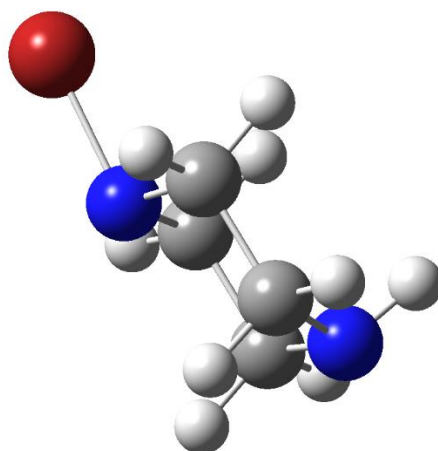


C₄H₉FN₂: 1-florpiperazin

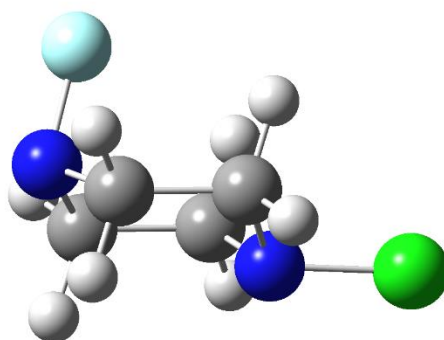


C₄H₉ClN₂: 1-klorpiperazin

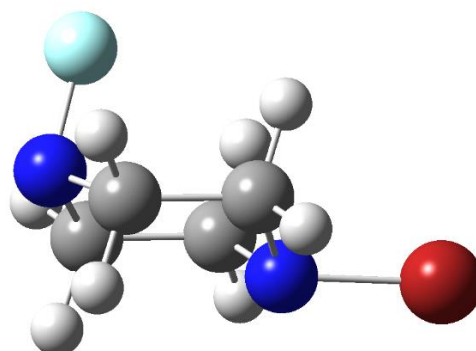
Ek 1



C₄H₉BrN₂: 1-brompiperazin

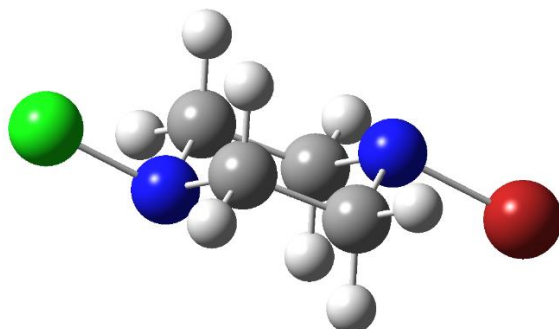


C₄H₉ClFN₂: 1-klor-4-florpiperazin

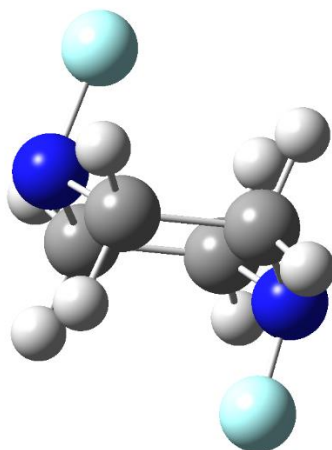


C₄H₉BrFN₂: 1-flor-4-brompiperazin

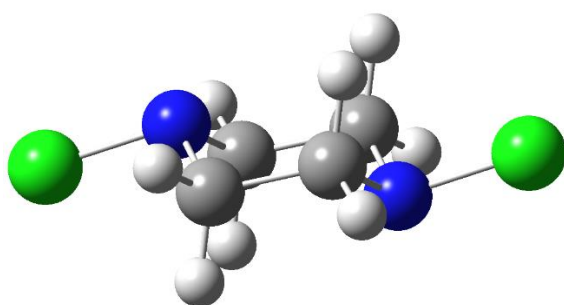
Ek 1



$\text{C}_4\text{H}_9\text{BrClN}_2$: 1-brom-4-klorpiperazin

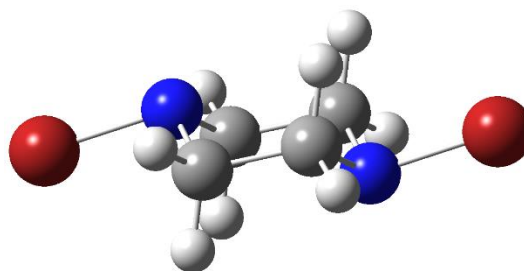


$\text{C}_4\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2$: 1,4-diflorpiperazin



$\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$: 1,4-diklorpiperazin

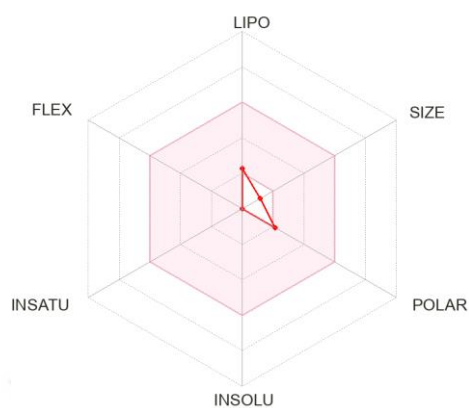
Ek 1



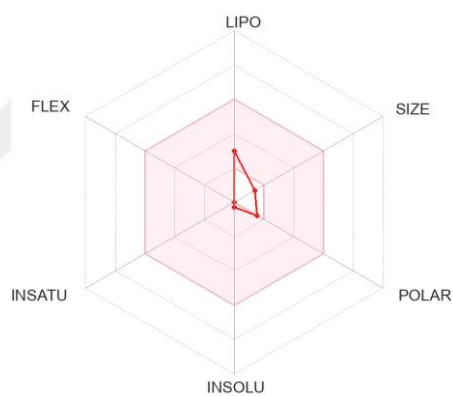
C₄H₈Br₂N₂: 1,4-dibrompiperazin



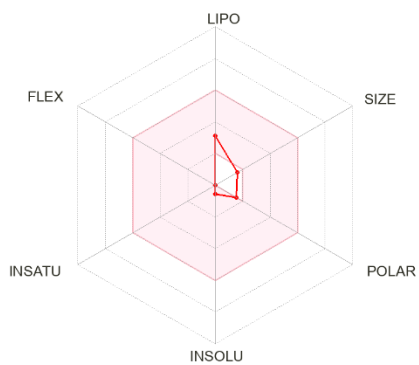
Ek 2



C₄H₁₀N₂: Piperazin

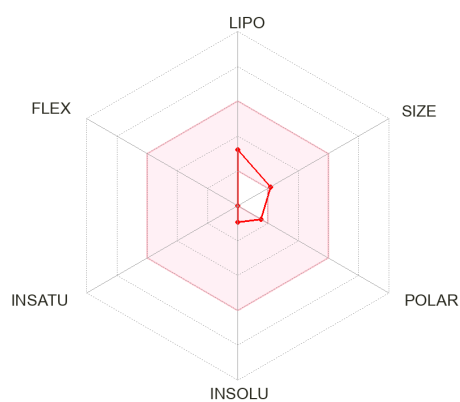


C₄H₉FN₂: 1-floropiperazin

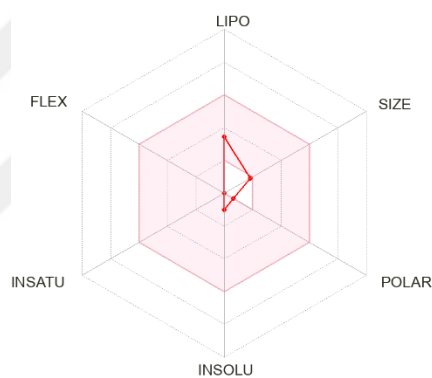


C₄H₉ClN₂: 1-kloropiperazin

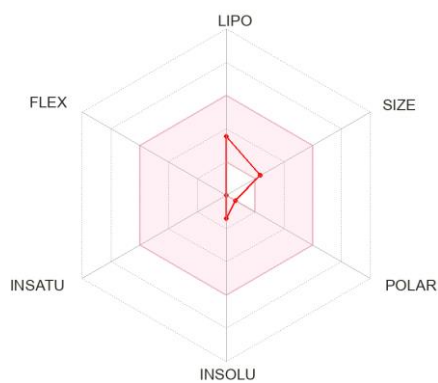
Ek 2



C₄H₉BrN₂: 1-brompiperazin

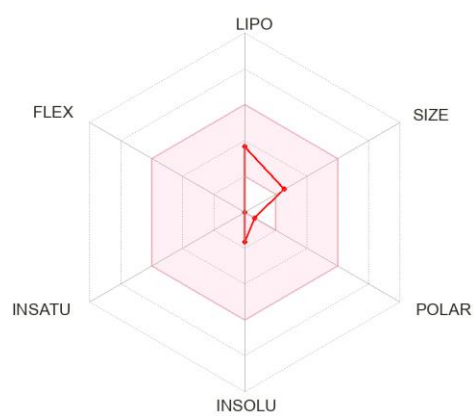


C₄H₉ClFN₂: 1-klor-4-florpiperazin

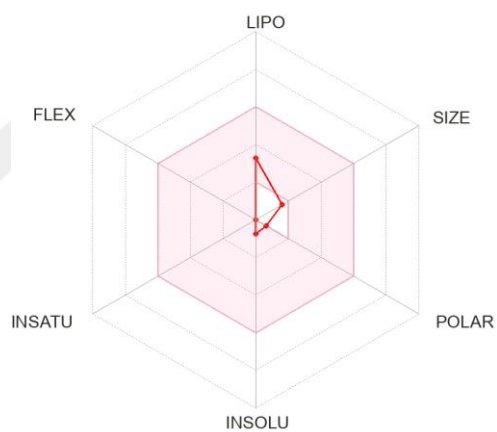


C₄H₉BrFN₂: 1-flor-4-brompiperazin

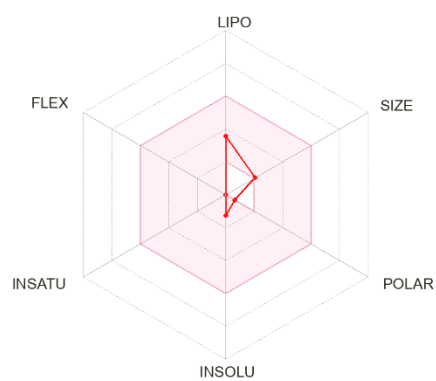
Ek 2



$C_4H_9BrClN_2$: 1-brom-4-klorpiperazin

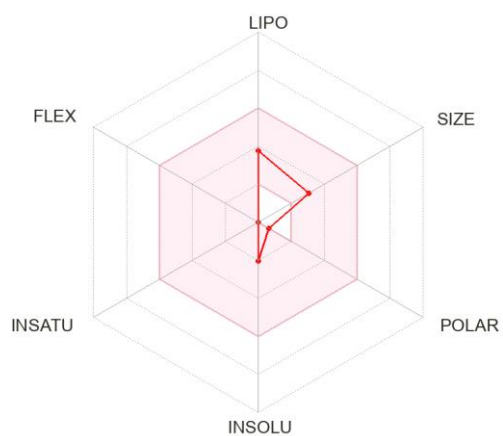


$C_4H_8F_2N_2$: 1,4-diflorpiperazin



$C_4H_8Cl_2N_2$: 1,4-diklorpiperazin

Ek 2



C₄H₈Br₂N₂: 1,4-dibromopiperazin